UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 273

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE L'ANTIMOINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention " PHARMACIE "

présentée et soutenue publiquement le lundi 21 juin 1937

PAR

Jean-Jacques-Philippe COUILLAUD

Pharmacien-Commandant des Troupes Métropolitaines

Né à ROCHEFORT (Charente-Inférieure), le 10 juillet 1903

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*

LABAT, professeur .....

CHELLE, professeur ..... *Juges.*

VITTE, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1937

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 273

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE L'ANTIMOINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention " PHARMACIE "

présentée et soutenue publiquement le lundi 21 juin 1937

PAR

Jean-Jacques-Philippe COUILLAUD

Pharmacien-Commandant des Troupes Métropolitaines

Né à ROCHEFORT (Charente-Inférieure), le 10 juillet 1903

Examinateurs de la Thèse :

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*

LABAT, professeur .....

CHELLE, professeur ..... *Juges.*

VITTE, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	N.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique odonto-stomatolo ique	DUBECQ.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	DUFOUR.	id.	DARGET.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DE GRAILLY.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	FONTAN.	Physique médicale	WANGERMEZ.
id.	BROUSTET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	VITTE.
id.	DERVILLÉE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE.	Physique médicale et pharmaceut que	WANGERMEZ
Médecine opératoire	PAPIN.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Accouchements	RIVIÈRE.	Urologie	DARGET.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Botanique	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Pharmacie chimique	VITTE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE — A MA MERE

Dont la vie fut toujours pour moi un exemple.

A MON EPOUSE BIEN-AIMEE

A MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PHARMACIEN GENERAL
INSPECTEUR DES SERVICES PHARMACEUTIQUES
DE L'ARMEE

A MES CHEFS

A MES CAMARADES

A MESSIEURS LES MEMBRES DE MON JURY DE THESE

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur LABAT

Professeur de Toxicologie et d'Hygiène appliquée
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Pharmacien-Chef des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Vous m'avez toujours donné sans restriction, soit au cours de mes études, soit depuis ma sortie de la Faculté, vos conseils les plus éclairés et l'exemple du travail. Ma reconnaissance la plus profonde vous est acquise, car vous fûtes pour moi un guide et un maître incomparables. Je joins à mon immense gratitude l'expression de mon respectueux dévouement.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Veuillez recevoir ici l'expression de ma gratitude pour l'extrême bienveillance que vous m'avez toujours témoignée. J'ai reçu de vous un accueil qui m'a profondément touché. Croyez, cher Maître, que je ne saurais l'oublier, et que ma reconnaissance est vraie et très sincère.

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE L'ANTIMOINE

INTRODUCTION

La thérapeutique stibiée, il y a peu de temps encore de minime importance, étant donné l'emploi très restreint que l'on faisait des sels de ce métalloïde, connaissait autrefois une vogue extraordinaire. Mais, les unes après les autres, toutes les préparations antimoniales étant abandonnées, il ne restait plus dans la pharmacopée que l'émétique et le kermès, lorsque le traitement de certaines maladies parasitaires par des sels organiques d'antimoine vint assurer à ce dernier métalloïde une nouvelle renommée.

Au point de vue criminel, peu d'empoisonnements par l'antimoine ont été signalés par les auteurs. Nous pensons néanmoins que certains cas sont certainement passés inaperçus, par suite de la forme fruste et peu caractéristique d'un empoisonnement chronique, lent, à petites doses répétées. Nous sommes fondé à croire qu'il a dû en être ainsi, et les rares exemples qui ont été relatés suffisent à montrer comment, de bonne foi, il y a deux ou trois siècles, on a pu prendre pour une anémie généralisée, avec troubles profonds des

organes digestifs, un empoisonnement lent par l'antimoine, dont l'issue était fatale. Et lorsque le doute existait, la caractérisation de l'empoisonnement par examen des lésions des organes était fort difficile, la célèbre affaire Pritchard en particulier est là pour l'attester.

Nous avons, à la demande du Professeur Bonnin et sous la haute direction des Professeurs Labat et Creyx, voulu jeter quelque lumière sur ce sujet. Nos recherches n'ont pas la prétention d'augmenter de beaucoup les connaissances déjà acquises en la matière; elles voudraient cependant avoir fourni quelques données utiles et ajouté ainsi leur pierre à l'édifice. Nous n'ignorons pas que d'autres auteurs ont eu le même souci, mais nous avons voulu apporter notre contribution, si modeste soit-elle.

Nous avons essayé tout d'abord de rappeler les points principaux relatifs à l'histoire de l'antimoine, en particulier la célèbre querelle qui dura tout un siècle, puis d'exposer en quoi ce métalloïde intéresse la toxicologie. En vue de suivre son élimination de l'organisme, nous avons étudié les méthodes de dosage les plus pratiques, en y joignant le résultat de nos recherches personnelles.

Quant aux lésions observées, nous avons apporté aussi quelque contribution à l'étude de l'ulcération produite sur la paroi de l'estomac; M. le Professeur Sabrazès a bien voulu nous donner l'autorité de sa haute compétence dans l'examen de coupes faites au niveau de ces ulcérations; nous lui en exprimons toute notre gratitude.

On pourra peut-être nous reprocher d'avoir été un peu long dans l'exposé des caractères de l'antimoine et de ses composés, et dans l'analyse de techniques que nous n'avons pas retenues; notre excuse en sera d'avoir voulu réunir sur le métalloïde en cause un faisceau important de notions utiles, sans avoir cependant la prétention de n'avoir rien oublié.

LA QUERELLE DE L'ANTIMOINE

« En tout temps, pour passionner les intelligences, il faut au moins un mot qui serve à la fois de symbole et de drapeau de ralliement. Au XVII^e^ siècle, il y en eut deux : la circulation du sang et l'antimoine. » (G. Felizet [31].)

L'antimoine semble figurer dans la thérapeutique depuis le début du XVI^e^ siècle. D'après la légende (1), un moine bénédictin de Saint-Pierre, à Erfort, médecin, philosophe et alchimiste, nommé Basile Valentin, ayant réussi à isoler un métal assez mal connu jusqu'alors, voulut l'utiliser dans la guérison des maladies. Après de nombreux essais sur des porcs, qui engraissèrent à merveille, ce qui pourrait bien être dû à la présence d'une faible quantité d'arsenic, Basile Valentin l'administra à ses frères du couvent. Ceux-ci s'en trouvèrent fort mal, certains même en moururent, d'où le nom d' « antimoine » qui est resté à ce métalloïde. Il est probable que le médicament était donné à dose trop forte, ou que la préparation était mal faite. Basile Valentin, après de nouveaux essais, crut avoir trouvé la panacée universelle, et publia sa découverte sous le titre : *Le Char triomphal de l'antimoine* (*Currus triumphalis antimonii*).

Dans une thèse fort documentée, M. Maurice Raynaud [67] a fait une très belle étude de la célèbre querelle de l'antimoine, qui dura un siècle. Il nous apprend que Paracelse, trente ans après Basile Valentin, étudia lui aussi l'antimoine et en fit un éloge extravagant, généralisant « en médecine une nouveauté qui parut alors prodigieuse : l'introduction

(1) Hugounencq [39], en effet, dans son *Traité des poisons*, dit que « on sait que ce pseudonyme (Basile Valentin) a servi à plusieurs auteurs de cette époque; la personnalité du moine Basile Valentin, l'histoire de ses idées et de ses découvertes sont une légende ».

dans la thérapeutique des remèdes tirés du règne minéral. »

« Il ne s'agit plus, nous dit-il, de faire de l'or. L'or véritable, l'or des sages, bien différent du grossier métal qui brille aux yeux du vulgaire, possède des vertus prodigieuses, peut-être celle d'éterniser la vie, du moins le pouvoir de guérir toutes les maladies qui affligent l'humanité. L'or potable, voilà le grand œuvre, le véritable but de l'alchimiste. Qui sait si l'invention de l'antimoine ne serait pas un premier pas dans cette voie ? Quelques-uns osèrent même avancer que c'était là enfin cette panacée tant attendue... »

La saignée avait de violents détracteurs... « Reste à savoir, poursuit M. Maurice Raynaud, si l'émétique et les autres préparations d'antimoine leur réussissaient mieux. » Laissant de côté les charlatans, qui le donnaient à tort et à travers, l'auteur attribue les insuccès et revers des médecins au fait que la science ne permettait pas alors de s'assurer de l'absence ou de la présence d'arsenic, « et cette cause d'erreur non soupçonnée, explique comment, de très bonne foi et avec autant de raison, les uns en constataient d'excellents effets et les autres en voyaient résulter de déplorables accidents ».

Venons-en à la querelle.

Condamné en 1566, nous retrouvons l'antimoine réhabilité un siècle plus tard.

La décision de 1566 porte en effet ceci :

« Décret de la Faculté.

» Tout le collège de la Faculté de médecine ayant été convoqué à l'effet de porter un jugement pour servir de règle relativement à l'antimoine, il a été décidé, d'après l'autorité de tous ceux qui se sont illustrés en médecine, et pour les raisons déjà exposées devant M. le Procureur général, que l'antimoine est une substance délétère, et, comme tel, doit être classé parmi les simples de nature vénéneuse; que, de plus, il n'existe pas de préparation qui puisse le corriger, de manière à en permettre l'usage sans danger.

» Décrété aux Ecoles de médecine, le troisième jour des Kalendes d'août de l'année 1566. »

En 1615, parut un nouveau décret, conçu dans le même sens, à l'unanimité.

« Ces décrets ont ceci de remarquable, dit Maurice Raynaud, qu'ils nous donnent de la manière la plus exacte l'idée que nos pères se faisaient des médicaments et des poisons. Pour eux, toute la question se réduisait à savoir *si l'antimoine était un poison*. La médecine moderne, à la fois plus hardie et plus sage, reconnaît que le degré d'utilité ou de nocuité d'une substance dépend uniquement de l'usage qu'on en fait et des doses auxquelles on la donne. Tous les grands agents thérapeutiques dont elle s'est enrichie sont d'énergiques modificateurs de l'économie, capables de donner la vie précisément parce qu'ils peuvent donner la mort... Pour les anciens, au contraire, ces deux idées étaient diamétralement opposées, et par conséquent incompatibles. » Et M. Raynaud ajoute que « les plus chauds partisans de l'antimoine s'occupaient bien moins de déterminer dans quelles conditions il (l'antimoine) peut être utile ou nuisible, que d'en obtenir des préparations nouvelles...; ils cherchaient, comme ils le disent eux-mêmes, à *corriger*, à perfectionner l'antimoine ».

Vinrent ensuite deux ouvrages étrangers [1] : *Basilica antimonii* (Francf., 1618), par Hamerus Poppius, et *Trattato delle maravigliosa vertu dell'antimonio* (Torino, 1628), par Vincenze Solombrino.

Ils eurent un grand retentissement en France : « On crut toucher enfin à la fameuse correction si longtemps attendue; les poètes se mirent à chanter la découverte, la mode s'en mêla, les médecins de la cour l'adoptèrent; en peu d'années, moitié raison, moitié caprice, ce fut un engouement, une vogue... »

Un événement imprévu vint envenimer la querelle. Une

(1) Citons également, mais conçu dans un esprit tout opposé, en France, *Le médecin charitable*, de Ph. Gaubert, publié en 1623, où se livre la lutte entre apothicaires, qui appuient l'antimoine, et les médecins, qui en sont ennemis.

Commission spéciale travaillait depuis 1623 à la rédaction d'un *antidotaire*, ou Codex pharmaceutique, destiné à donner la liste des médicaments autorisés et reconnus par la Faculté. Le travail, quoique avancé, était encore loin d'être terminé, lorsque, en 1638, le doyen Hardouin de Saint-Jacques, le fit subitement publier. Ce ne fut pas une médiocre surprise d'y trouver le *vin émétique*, ou *vin antimonial*, inscrit en toutes lettres...

Brochures, in-folio, pamphlets, se répandirent à profusion pendant une vingtaine d'années, invoquant, dit M. Raynaud, tour à tour l'expérience et l'autorité, Hippocrate et l'Ecriture sainte, l'Histoire et les Pères.

En 1652, un jeune médecin de la Faculté de Paris « osa arborer ouvertement le drapeau de l'insurrection ». Jean Chartier, médecin de la reine d'Angleterre, et fils du célèbre René Chartier, l'éditeur des œuvres d'Hippocrate, publia un libelle : *La science du plomb sacré des sages* (1). Il fut, rapporte M. Raynaud, aussitôt et ignominieusement chassé de la Faculté.

Dans son ouvrage, on trouve un frontispice symbolique, où l'on voit un hibou perché sur un cep de vigne (allusion au vin émétique), portant des lunettes, et entouré de torches allumées. Au-dessous, on lit :

Le hibou fuit la clarté vivifique,
Et, quoiqu'il ait lunettes et flambeaux,
Il ne peut voir les secrets les plus beaux
De l'antimoine et du vin émétique.

Parmi les réponses à ce libelle, citons celle du Docteur Germain : *Orthodoxie ou de l'abus de l'antimoine*, volumineux dialogue, « d'après M. Raynaud, à l'imitation de ceux de Platon, destiné à établir le syllogisme suivant :

« Le vomitif violent est d'un périlleux usage ès fièvres con-
» tinues, et n'est nullement nécessaire aux intermittentes.
» Or, est-il que le vomitif d'antimoine est violent, donc le

(1) Un des nombreux noms de l'antimoine.

» vomitif d'antimoine est d'un périlleux usage ès fièvres » continues, et n'est nullement nécessaire aux intermit- » tentes... »

Vient ensuite Eusèbe Renaudot et son pamphlet, divisé en deux parties :

a) *L'antimoine justifié;*
b) *L'antimoine triomphant.*

Si Germain, dans sa préface, prétendait que « mis à l'article de la mort par une prise d'émétique », il n'avait été ranimé que par huit ou dix bonnes saignées, Renaudot « déclare ne prendre la plume que par reconnaissance pour l'émétique, auquel il doit la vie ». Il se flatte aussi d'avoir trouvé la véritable étymologie d'antimoine, et fait venir ce nom du grec αντιμενειν, résister, ce qui fait de ce médicament le meilleur obstacle qu'on puisse opposer aux maladies, non pas à toutes, du reste, car il ne veut être ni absolu, ni empirique...

L'antimoine triomphant provoque une explosion d'invectives. La première réponse qui lui fut faite fut *Le rabat-joie de l'antimoine*, ou *Examen de l'antimoine justifié par M. Eusèbe Renaudot*, dû à Perreau.

En même temps, Merlet, ancien doyen, publie de son côté une réponse si violente que, selon les propres termes de M. Raynaud, « ce n'est plus de la violence, de la colère, c'est de l'épilepsie », pendant que le célèbre Guy Patin trouve sans réplique cet argument : « L'antimoine a été condamné par deux décrets solennels de notre Faculté, tous deux autorisés de la Cour du Parlement, par arrêts, l'un en 1566, l'autre en 1615. Il fallait, premièrement, casser ces deux décrets par trois Assemblées tenues exprès; on n'a rien fait de tout cela, et ainsi *l'antimoine demeure poison.* »

Et, en 1657, l'antimoine est attaqué « directement, en pleine cour, par Bensérade, dans le ballet de *l'Amour malade*, dansé par le roi lui-même ».

Pendant la campagne de 1658, le roi tombe gravement

malade à Mardyck, d'où on le transporte à Calais, atteint disent les uns d'une fièvre typhoïde, d'une scarlatine prétendent les autres.

« Une grande et solennelle consultation eut lieu, rapporte M. Raynaud, sous la présidence de Mazarin, et (ce qui est assez curieux), le Cardinal opina le premier pour l'antimoine. Il fut résolu qu'on lui en donnerait... » (1).

Bref, que ce fût par ou malgré l'antimoine, le roi se trouva mieux et finit par guérir (2). Dès lors, la fortune de l'antimoine était faite.

Mais Guy Patin ne désarme pas pour cela; il attribue cette heureuse issue à une autre cause : « Ce qui a sauvé le roi, a été son innocence, son âge fort et robuste, neuf bonnes saignées, et les prières des gens de bien comme nous. »

Et, pour en terminer, citons un véritable poème épique : *La Stimmimachie, ou le grand combat des médecins modernes, touchant l'usage de l'antimoine*, « poème histori-comique dédié à Messieurs les Médecins de la Faculté de Paris par le Sieur C. C. ».

L'auteur est le père Carneau Célestin, comme cela résulte du sonnet de Scarron, qui accompagne l'ouvrage, et commence ainsi :

> Donne, brave Carneau, donne à coups de sonnets
> Sur les anti-Guénauts qui blâment l'antimoine.

M. Raynaud dit avec raison que c'est une suite d'histoires de cures plus ou moins miraculeuses, « et il est difficile de rien imaginer de plus platement ennuyeux que ce poème ».

Puis, la Faculté subissant de plus en plus la pression de l'opinion publique, un moment vint où la situation fut trop fausse pour pouvoir durer. En fait, la grande majorité des médecins donnaient l'antimoine, mais, en droit, étaient toujours en vigueur les arrêts de 1566 et 1615.

(1) Bouvet [9] dit que ce fut Dusausoy, médecin empirique d'Abbeville, qui prescrivit au roi du vin émétique.

(2) Raconté par Valot, un médecin de la Cour, dans le *Journal de la Santé* (cité par Raynaud).

Le 18 décembre 1665, une requête de Jacques Thévart, présentée au Parlement, tend à obtenir l'existence légale de l'antimoine, mais aussitôt l'ancien doyen François Blondel présente une requête inverse et obtient même gain de cause. Le doyen en fonction, Le Vignon, forme opposition. La procédure commence, et elle durera, confuse...

Le Parlement finit par nommer deux commissaires, Jean du Tillet et Henri de Refuge, conseillers à la Cour, avec mission de faire assembler la Faculté pour avoir son avis sur la question. Un décret est alors rendu (le 29 mars 1666) en faveur de l'antimoine, par 192 voix contre 12.

Le Parlement arrête finalement (le 10 avril 1666) :

« Ladite Cour a entériné et entérine le dit avis et décret; ce faisant, permet à tous docteurs médecins de la dite Faculté de se servir du dit vin émétique pour la cure des maladies, d'en écrire et disputer; fait néanmoins inhibitions, défenses, à toutes personnes de s'en servir que par leur avis. »

On put dès lors traiter librement de l'antimoine dans les thèses; parmi les principales de cette époque, citons celle de Dacquet, dont il a été déjà question, laquelle ne put être soutenue, à la suite d'un procès intenté et gagné par Mauvillain, parce qu'elle n'était pas approuvée par le doyen, et celle de Pierre Ozon (1672), présidée par H. de Saint-Jacques, le même qui avait commencé la querelle en 1637.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

DES PRINCIPAUX COMPOSES DE L'ANTIMOINE EMPLOYES EN THERAPEUTIQUE

Nous ne citerons que pour mémoire les célèbres « pilules perpétuelles », dont le qualificatif est une allusion directe, mais discrète, à l'usage qu'on en faisait dans les familles, le *chlorure* ou *beurre d'antimoine*, caustique violent, abandonné depuis fort longtemps, l'*oxychlorure*, émétique énergique, utilisé autrefois sous le nom de « *poudre d'Algaroth* », le *protoxyde*, ou *fleurs argentines d'antimoine*, l'*acide métaantimonique*, encore appelé *matière perlée de Kerkringius;* ces produits ont cessé d'être employés en thérapeutique.

De nos jours, tendent à disparaître également le *bimétaantimoniate acide de potassium*, plus communément prescrit sous le nom d' « *antimoine diaphorétique lavé* » (il contient toujours une petite quantité d'acide métaantimonique); on le trouve aussi sous l'appellation d' « *oxyde blanc d'antimoine* », nom impropre, qui peut être à l'origine de confusions dangereuses.

Quant aux dérivés sulfurés, « *antimoine cru* », « *foie d'antimoine* », « *safran des métaux* », eux aussi connurent leur heure de célébrité, mais sont depuis longtemps délaissés.

Seuls subsistent dans notre pharmacopée : le *tartre stibié*

ou émétique, tartrate d'antimonyl et de potassium, découvert au XVII[e] siècle, semble-t-il, par Cornachinus (1620), et repris par Adrien de Mynsicht (1631). Baudran a montré depuis longtemps que, dans la molécule de l'acide tartrique, une fonction acide était estérifiée par l'hydrate d'antimoine O = Sb -- OH. Vomitif à la dose de 0 g. 05 à 0 g. 15, purgatif avec 0 g. 05 à 0 g. 10, contro-stimulant et hyposthénisant avec 0 g. 10 à 0 g. 20; le *kermès minéral*, mélange d'environ 70 parties de sulfure d'antimoine, 17 à 18 parties de pyro-antimoniate de sodium, et 11 à 12 parties d'eau (Codex).

Expectorant à la dose de 0 g. 05 à 0 g. 20; on emploie à sa place en Allemagne le *sulfo-antimoniate de sodium*, ou *sel de Schlipp*, complexe assez altérable, se transformant à l'air en pentasulfure d'antimoine et sulfate de sodium.

Nous voyons ainsi le rôle effacé que jouait jusqu'à ces derniers temps l'antimoine dans la thérapeutique. Mentionnons au passage la tentative d'emploi de l'émétique dans le traitement de l'épilepsie, pour en arriver à la renaissance de la thérapeutique stibiée [47, 66], thérapeutique à vrai dire bien particulière et spécifique, puisqu'elle comporte l'emploi de plus en plus étendu de dérivés organiques, qui ne sont pas sans analogie avec certains dérivés de l'arsenic dans le traitement des affections à protozoaires.

Emploi de l'antimoine comme antiparasitaire [5, 14, 18, 37, 53].

Déjà, avant la guerre de 1914, l'efficacité de l'émétique s'était révélée dans le traitement de certaines maladies tropicales, telles que les trypanosomiases. D'après une étude très documentée de R. Levent [46], nous citerons les produits suivants :

a) Antimoniaux organiques appartenant à la série grasse :

— le tartrate d'antimonyle et de potassium, ou émétique, déjà cité [26, 55, 78, 82, 12, 70];

— le tartrate d'antimonyle et de sodium (Stybial Poulenc);

— le stibiothiopropanolsulfonate de sodium [49, 50, 40, 45];

— l'antimoniothiomalate de lithium (anthiomaline Poulenc) [49, 50, 73, 74].

b) Antimoniaux de la série cyclique :

— la stibamine;

— le stibényl (stibacétine) [70];

— le stibosan (chlorostibényl, acétylchloro-stibamine [sel de sodium]);

— le néostibosan [1], composé ammoniacal de la stibamine;

— l'antimosan et le néoantimosan, connu sous le nom de Fouadine [70] (dédié au roi Fouad).

c) Antimoniaux se rattachent au groupe de l'urée :

— le plus connu est l'uréastibamine, de Brahmachari [12].

Le *tartrate d'antimonyle et de potassium* [26, 55, 78, 82, 12, 70], s'emploie uniquement par la voie intraveineuse. On ne peut l'administrer que chez l'adulte, la voie intraveineuse étant assez délicate chez l'enfant.

a) Le Formulaire pharmaceutique du Service de Santé militaire [33] recommande d'utiliser une solution à 1 g. d'émétique pour 1.000 grammes de solution injectable de chlorure de sodium, dont on injecte très lentement 50 cm³, soit 5 centigrammes de substance active; répéter cette injection quotidiennement pendant quinze jours. Recommencer ces séries d'injections après un intervalle de trois semaines entre chaque série. Continuer ce traitement même après disparition des trypanosomes, jusqu'à ce qu'il y ait parallélisme entre la régularité du pouls, de la température et du poids, l'amélioration générale du sujet et la disparition de l'auto-agglutination des hématies. En raison de la fréquence des

rechutes, ajoute le Formulaire, il est souvent utile de reprendre le traitement de temps en temps.

L'association émétique-atoxyl présenterait une incontestable supériorité.

b) La méthode de Christopherson consiste en une injection intraveineuse tous les deux jours, à dose progressivement croissante, soit 0 g. 03, 0 g. 05, 0 g. 07, 0 g. 09 et 0 g. 12, dose qui est continuée selon la tolérance et l'assiduité des malades, jusqu'à un total de 1 g. 20 à 2 grammes.

Le Noir supporterait beaucoup plus mal l'émétique que l'Européen, à l'inverse de ce qui se passe pour les arsénicaux.

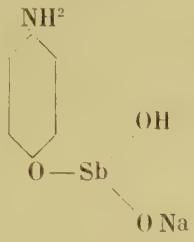
c) R. Levent [46], de son côté, s'exprime ainsi : « On l'administre chez l'adulte à raison de 2 ou 3 injections intraveineuses par semaine, en solution à 1 ou 2 p. 100 dans l'eau physiologique, de chacune 0 g. 02 ou 0 g. 03, en augmentant progressivement la dose selon la tolérance, sans dépasser dans les meilleurs cas 0 g. 10 par dose, ni 2 g. à 2 g. 50 par série. »

L'auteur rappelle les accidents classiques de l'antimoine : toux convulsive, diarrhée, tendance au collapsus, auxquels on peut parer par l'emploi de dilutions faibles; il revient aussi sur les contre-indications, qui, dit-il, « sont d'autant plus impérieuses que le médicament est d'une toxicité notable : les lésions du poumon, les tares hépatiques ou rénales, les états d'auto-intoxications, la tendance adynamique, qui n'est pas exceptionnelle au cours des affections graves auxquelles ce traitement s'adresse ». D'après lui, les effets de l'émétique seraient plus rapides que durables; et l'école italienne, dirons-nous pour terminer, conserve à ce sel toute sa faveur.

L'école anglaise emploie de préférence l'homologue sodique (Stybial Poulenc), lequel permet la voie intramusculaire et s'emploie de façon sensiblement analogue.

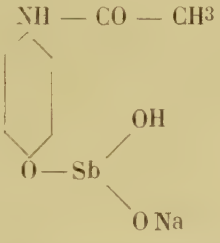
Dans la série cyclique, nous trouvons :

a) A l'origine, la *stibamine* (de Schmidt), qui est un para-aminophénylantimoniate de sodium, ou :



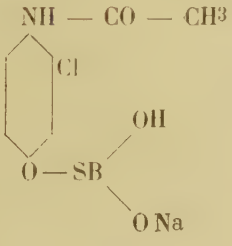
R. Levent rappelle que c'est un composé comparable à l'atoxyl, où Sb tient la place de As, mais indique que sa faible teneur en antimoine ne lui a donné aucune place importante en thérapeutique, d'autant plus qu'il est relativement toxique.

b) Le *stibényl* (*stibacétine*), est le para-acétylamino-antimoniate de sodium, de formule :



plus stable, permettant la voie intramusculaire. On l'injecte tous les deux ou trois jours, à la dose de 0 g. 03 chez l'enfant de 2 à 3 ans; 0 g. 05 à 0 g. 10 chez les plus grands; 0 g. 10 à 0 g. 30, et même 0 g. 40 chez l'adulte, si le patient supporte cette dose. La série comporte de 15 à 20 injections.

c) Le *stibosan* (métachloro-paraacétylaminoantimoniate de sodium) :



Il s'emploie en injections intraveineuses ou intramusculaires (Benhamou, Chabrun et Baize, Anderson et Broc).

Dose initiale : 0 g. 10 chez l'enfant; 0 g. 30 chez l'adulte, renouvelées 2 ou 3 fois par semaine.

d) Le *néostibosan* (Uhlenhuth, Kuhn et Schmidt, Schmidt et Eichholtz) :

Injections intraveineuses de 0 g. 30 chez l'adulte, par séries de 8 injections.

e) L'*antimosan* (Williamson, Khalil), est un Sb^3 pyrocatéchine disulfonate de potassium, et son homologue sodique, ou *néoantimosan*, encore appelé *fouadine*, s'emploient en injections intramusculaires; durée du traitement : 9 ou 10 injections.

f) L'*uréastibamine*, combinaison de stibamine avec l'urée, préconisée par Brahmachari aux Indes (1920); elle contient 36,9 p. 100 d'antimoine métal. Injections intraveineuses ou intramusculaires atteignant progressivement 0 g. 25. La série dure trente-deux jours, par injections tous les deux ou trois jours.

CHAPITRE II

CARACTERES ANALYTIQUES DE L'ANTIMOINE ET DE SES COMPOSES

Au point de vue toxicologique, l'antimoine étant nécessairement amené sous la forme ionisée (O^3Sb^2 — O^5Sb^2), ce sont les caractères analytiques de ces formes qui retiendront notre attention.

Ces caractères diffèrent suivant la combinaison où l'antimoine se trouve engagé.

Nous ne ferons que rappeler brièvement les différentes réactions :

1° Communes à tous les composés stibiés;
2° Propres aux antimonites;
3° Propres aux antimoniates.

I. — *Réactions communes aux composés antimoniés.*

La solution faiblement chlorhydrique précipite en rouge orangé par l'hydrogène sulfuré (réaction caractéristique); le sulfure formé est soluble dans le sulfhydrate d'ammonium.

Les composés antimoniés mélangés de poudre de charbon et chauffés dans une petite excavation faite dans un morceau de charbon dans la flamme réductrice du chalumeau donnent de l'antimoine métallique sous forme d'un petit nodule dur

et cassant. Ce dernier, chauffé dans la flamme oxydante, laisse dégager des fumées blanches d'oxyde d'antimoine. Si on cesse de chauffer, cet oxyde continue à se former tant que l'antimoine produit possède une température suffisante, mais il ne se dégage plus dans l'atmosphère et se condense sur le nodule sous forme de fines aiguilles brillantes, appelées fleurs argentines d'antimoine.

On chauffe pendant environ un quart d'heure une solution d'un produit antimonié avec une lamelle de cuivre, l'antimoine se précipite sur celle-ci sous forme d'un dépôt violet (Reinsch). (Nous verrons ultérieurement la mise en application de ce procédé d'isolement.)

On lave, on dessèche à l'alcool et à l'éther et on chauffe dans un petit tube; l'antimoine métalloïdique sublime sous la forme d'un enduit blanc d'oxyde amorphe qu'on identifie par l'iodure de coesium par exemple).

Réactions de Denigès.

Elles sont spécifiques de l'antimoine.

Prendre une petite capsule de platine à fond rond dans laquelle on place le produit à essayer (anneau obtenu avec l'appareil de Marsh, par exemple, dissous à chaud dans une très petite quantité d'acide azotique); évaporer à sec au bain-marie, reprendre le résidu par une petite quantité de ClH à 1/4, suffisante pour qu'il n'y ait pas dans la solution (si elle contient à la fois de l'arsenic et de l'antimoine) plus de 5 milligrammes d'As par centimètre cube. On plonge dans le liquide la pointe d'une lame d'étain (le Professeur Denigès précise que celle-ci ne doit pas dépasser 1 centimètre de largeur, 4 à 5 centimètres de longueur, et être d'une épaisseur correspondant à un poids total de la lame de 2 à 3 grammes).

On recourbe cette lame à angle droit de façon à la reposer, d'une part, sur le bord de la capsule, et, d'autre part, par

sa pointe, sur le fond de celle-ci, au centre du liquide antimonié.

« Pour les très faibles doses, dit l'auteur, il est avantageux de réduire le volume de ce liquide à 1/10 ou 1/20 de centimètre cube. » Après le temps d'action voulu, la rapidité d'apparition de la tache, exposé en substance le Professeur Denigès, étant fonction de la quantité d'antimoine présente, avec une tache presque instantanée lorsque la proportion de ce métalloïde n'est pas inférieure à 1 milligramme par centimètre cube de solution chlorhydrique, « on lave la capsule à l'eau, à l'alcool, puis à l'éther, et on laisse sécher spontanément : la tache s'observe alors nettement. On peut effectuer un dosage par comparaison en opérant sur un même volume de solutions antimoniées de titres connus.

» Le couple argent-étain est encore plus sensible et permet de déceler 0 mg. 001 d'antimoine renfermé dans 0 cm³ 01 de liquide en présence de mille fois plus d'arsenic amené au préalable au maximum d'oxydation.

» On peut, pour l'essai, déposer les gouttes du liquide à examiner sur des lames d'argent fin, ou même d'argent monétaire à 835 millièmes. La présence de petites quantités de cuivre, alliées à l'argent, rend même le couple plus sensible. »

Réactions a l'iodure de coesium.

Réactif :

Chlorure de coesium	3 g.
Iodure de potassium	1 g.
Eau distillée	10 cm³
Ammoniaque à 1/10	1 goutte.

Une goutte de solution chlorhydrique antimoniée (ne renfermant pas plus de 1 milligramme par centimètre cube) placée sur un verre de montre et additionnée d'une gouttelette de réactif ioduro-coesique, laisse apercevoir au microscope, après une ou deux minutes de contact, des cristaux hexagonaux très nets, surtout dans les zones extérieures, où la diffusion s'est faite lentement.

« En présence d'arsenic, dit Denigès, en milieu sulfurique (SO^4H^2 à 1/10 en volume du liquide total), on peut encore déceler 0 mg. 001 d'antimoine mélangé à 500 fois plus d'arsenic, à condition que la teneur de la solution en ce dernier corps simple ne soit pas supérieure à 5 centigrammes par centimètre cube.

» Au-delà de ce titre, il tend à se former de gros cristaux d'iode, par l'action oxydante de AsO^4H^3 sur l'acide iodhydrique du mélange. »

L'appareil de Marsh fournit, avec les composés oxygénés d'antimoine, un gaz qui, enflammé et écrasé sur une soucoupe de porcelaine, donne des taches brunes insolubles dans les hypochlorites et hypobromites alcalins étendus (différenciation de l'antimoine et de l'arsenic). Ce gaz, également, dirigé dans une solution d'azotate d'argent légèrement acidulée par l'acide azotique, y précipite de l'antimoniure d'argent.

Naquet [57] a montré qu'on pouvait ainsi séparer l'arsenic et l'antimoine. On place pour cela la solution d'azotate d'argent dans un tube de Liebig, où l'on fait passer le courant gazeux produit dans le générateur d'hydrogène.

L'hydrogène arsenié, en présence du sel d'argent, laisse l'arsenic sous forme d'anhydride arsénieux soluble, tandis que l'hydrogène antimonié donne de l'antimoniure d'argent insoluble, qu'on recueille sur un filtre, lave et sèche.

Les réactions sont les suivantes :

$$SbH^3 + 3\ No^3\ Ag = SbAg^3 + 3\ No^3H$$
$$2\ AsH^3 + 12\ No^3Ag = As^2O^3 + 12\ No^3H + 12\ Ag.$$

L'antimoine peut être extrait de l'antimoniure ainsi formé :

1° Le précipité est fondu dans un mélange de nitrate et de carbonate de potassium, on obtient un pyroantimoniate soluble dans l'eau chlorhydrique;

2° Plus simplement, on dissout l'antimoniure d'argent formé dans l'acide tartrique en solution très chaude;

3° Enfin, on peut faire bouillir l'antimoniure avec du tartrate acide de potassium en solution. L'antimoine se dissout, abandonnant l'argent. On obtient donc une solution d'émétique.

Dans les trois cas, on peut caractériser l'antimoine par ses réactions d'identité.

II. — *Réactions d'identité des antimonites.*

(*Sels antimonieux ou ions*, $\overline{SbO^2}$, $\overline{SbO^3}$ et $\overline{Sb^2O^5}$.)

Les solutions de ces sels sont précipitées en blanc par l'eau. L'acide tartrique empêche cette précipitation. Les hydroxydes et carbonates alcalins, l'acide oxalique, agissent de façon identique.

Ils décolorent le permanganate de potassium et réduisent surtout à chaud l'azotate d'argent ammoniacal.

III. — *Réactions des antimoniates.*

(*Sels antimoniques, ions*, $\overline{SbO^4}$.)

Ces sels donnent avec les acides minéraux un précipité blanc d'acide antimonique soluble dans un excès d'acide chlorhydrique. Ils ne réduisent pas l'azotate d'argent ammoniacal et ne décolorent pas le permanganate de potassium.

IV. — *L'appareil de Marsh.*

Posons tout d'abord que cet appareil permet seulement la recherche de l'antimoine, non son dosage, même approximatif. Nous avons déjà insisté sur la grande instabilité de l'hydrogène antimonié en regard de celle de l'hydrogène arsénié.

Il nous paraît superflu d'attirer l'attention sur la nécessité d'observer, dans la conduite de l'appareil, les mêmes précautions que pour l'arsenic, et de vérifier au préalable, par fonctionnement à blanc, que les produits employés sont exempts d'antimoine.

Le refroidissement extérieur du liquide générateur ne doit pas être négligé. De même, on ne désséchera pas le gaz dégagé sur l'hydroxyde de potassium (qui risquerait de détruire SbH^3), mais un simple tampon de coton hydrophile suffit pour arrêter les gouttelettes liquides susceptibles d'être entraînées.

L'hydrogène antimonié est inodore, l'hydrogène arsénié a une odeur alliacée. L'anneau d'antimoine, étant moins volatil que l'anneau d'arsenic formé dans les mêmes conditions, se dépose dans le tube aussitôt après la grille, près de la partie chauffée. De même, on peut observer fréquemment la formation d'un anneau avant la partie chauffée du tube de l'appareil; cela tient au rayonnement de chaleur venant de la grille, rayonnement qui suffit pour décomposer le gaz. Si l'on a dans la liqueur traitée de l'arsenic et de l'antimoine, on constate la formation de deux anneaux qui se produisent l'un derrière l'autre, pouvant même souvent se superposer.

Certains auteurs font également remarquer que l'anneau d'arsenic chauffé se volatilise facilement sans fondre, tandis que celui d'antimoine fond d'abord en globule qui se volatilise seulement par chauffage prolongé.

Si l'on allume l'hydrogène antimonié ainsi produit, ce gaz brûle avec une flamme blanc bleuâtre, et produit des fumées blanches d'oxyde, sans odeur alliacée. On peut, comme pour l'arsenic, ainsi que nous l'avons déjà cité, refroidir la flamme en l'écrasant sur une petite capsule de porcelaine; on obtient dans ce cas une tâche noire de dépôt d'antimoine, la tache produite par l'arsenic est soluble dans les hypochlorites et hypobromites alcalins étendus; celle qui est produite par l'antimoine n'y est pas soluble.

On a dit que la couleur des anneaux d'arsenic et d'antimoine n'est pas la même; de nombreux essais ont été faits, en particulier par nous, qui permettent d'affirmer qu'il ne faut pas attacher trop d'importance à ce test, la couleur pouvant varier dans des limites très étendues avec de multiples facteurs, dont les principaux sont : la concentration de la liqueur en As et Sb, la vitesse de dégagement du gaz, l'intensité du chauffage, etc.

L'anneau d'antimoine et la tache produite sur la capsule de porcelaine, traités par l'acide azotique à chaud, s'y dissolvent. On évapore à siccité, on reprend par quelques gouttes d'acide azotique, on évapore de nouveau et on reprend finalement par 0,1 cm^3 d'acide azotique. En présence d'azotate d'argent, on n'a pas de précipité rouge brique comme dans le cas de l'arsenic. Le résidu, repris par l'eau, ne s'y dissout pas, c'est de l'oxyde blanc d'antimoine.

De même, la solution chlorhydrique d'acide hypophosphoreux (Réactif de Bougault) ne donne rien avec le résidu ci-dessus.

On peut, avec ce dernier, repris par l'eau légèrement chlorhydrique, obtenir le sulfure orangé caractéristique; celui-ci est insoluble dans l'ammoniaque, le sulfure d'arsenic y est soluble.

Ogier et Kohn-Abrest [59] conseillent de faire passer à travers le tube de l'appareil de Marsh un courant de gaz chlorhydrique; il se forme immédiatement du chlorure d'antimoine, lequel est entraîné par le courant gazeux, ce qui ne se produit pas avec l'arsenic.

En présence des vapeurs de brome, les taches d'antimoine se colorent en orangé, celles d'arsenic en jaune; avec les vapeurs d'iode, les premières passent au brun.

L'ozone oxyde mal l'antimoine, et le produit de la réaction ne rougit pas le tournesol, comme cela a lieu avec l'arsenic

Comparaison des taches et anneaux d'arsenic et d'antimoine.

(D'après Hugounencq [39].)

Taches et anneaux d'arsenic.

Anneaux

Non homogènes, couleur foncée, éclat d'acier poli, volatils sans fusion préalable.

Oxydés à l'air et à chaud, se transforment en acide arsénieux soluble dans l'acide chlorhydrique.

La solution chlorhydrique est précipitée par SH^2 avec formation de sulfure jaune d'arsenic soluble dans le sulfure d'ammonium et l'ammoniaque, insoluble dans l'acide chlorhydrique.

Oxydés à chaud par l'acide azotique, donnent en solution parfaitement neutre un précipité rouge brique d'arséniate d'argent, en présence d'azotate d'argent.

Le sulfure ammonique les transforme en sulfure jaune.

L'ozone les transforme en acide arsénique soluble et acide.

L'iode en vapeurs les colore en blanc, puis en brun.

Taches et anneaux d'antimoine.

Anneaux

Homogènes, quelquefois écaillés, éclat de l'étain, volatils après fusion.

Oxydés à l'air et à chaud, se transforment en oxyde d'antimoine soluble dans l'acide chlorhydrique et précipitable de cette solution par SH^2 en sulfure d'antimoine jaune orangé, soluble dans le sulfure ammonique et l'acide chlorhydrique, insoluble dans l'ammoniaque.

Oxydés à chaud par l'acide azotique, ne donnent pas en solution neutre avec l'azotate d'argent de précipité rouge brique.

Le sulfure ammonique les transforme en sulfure jaune orangé.

L'ozone les oxyde mal, et le produit ne rougit pas le tournesol.

L'iode en vapeurs donne une coloration orangée.

V. — *Séparation de l'arsenic et de l'antimoine.*

Technique de Naquet [57].

Son application a la recherche et au dosage de l'antimoine. Critiques.

Cette technique est basée, nous l'avons vu, sur l'action différente de l'hydrogène arsénié et de l'hydrogène antimonié sur l'azotate d'argent en solution. L'hydrogène arsénié, avons-nous dit, donne, dans cette réaction, de l'argent réduit et de l'acide arsénieux en solution, tandis que l'hydrogène antimonié fournit un précipité d'antimoniure d'argent noir insoluble, et il n'y a pas d'antimoine dans la solution.

L'antimoniure ne serait peut-être pas au reste un composé bien défini.

Naquet [57] expose ainsi sa technique : « Voici une méthode à l'aide de laquelle nous parvenons à opérer cette séparation (celle de l'arsenic et de l'antimoine) d'une manière complète : dans un flacon à deux tubulures A, nous introduisons l'alliage de sodium et de mercure (1), dont nous avons déjà parlé; une des tubulures de ce flacon porte un bouchon que traverse un tube B terminé par un entonnoir à sa partie supérieure, et qui sert à introduire la liqueur suspecte dans le flacon. La seconde tubulure est fermée par un bouchon que traverse un petit tube C courbé à l'angle droit; celui-ci, par son extrémité opposée, et à l'aide d'un bouchon de liège, communique avec un tube d'un plus grand diamètre, rempli de coton ou d'amiante, à l'autre extrémité duquel se fixe un tube à boules de Liebig plein d'une dissolution d'azotate d'argent. Lorsque l'appareil est monté, on introduit par le tube B la liqueur suspecte légèrement acide; aussitôt le dégagement du gaz commence. Si cette matière contient de l'antimoine et de l'arsenic, il se forme de l'hydrogène arsénié et de l'hydrogène antimonié. En traversant la dissolution d'azotate d'argent, ces deux gaz se décomposent : l'un précipite de l'argent et laisse de l'acide arsénique dans la liqueur, l'autre donne lieu à un dépôt d'antimoniure d'argent insoluble. Lorsqu'on a continué l'opération pendant plusieurs heures, on démonte l'appareil, on verse le contenu du tube à boules sur un filtre, on verse un excès d'acide chlorhydrique, on sépare de nouveau par le filtre le précipité que l'on obtient; on le lave et on réunit les eaux de lavage à la liqueur que l'on peut ensuite introduire dans l'appareil de Marsh pour y rechercher l'arsenic.

» Quant au précipité métallique qui contient l'antimoniure

(1) Que l'auteur prépare lui-même ([57], p. 29), n'étant pas sûr du zinc : « rien ne s'oppose, dit-il, à ce que les morceaux de zinc dont on fait usage dans l'appareil qui marche à blanc ne soient pas arsenicaux, tandis que ceux qui sont dans le flacon, où l'on introduit les matières suspectes, le seraient... »

d'argent, on le calcine dans un creuset de porcelaine avec un mélange de carbonate et d'azotate de potasse pendant trois quarts d'heure environ. On retire ensuite du feu le creuset; on traite la masse refroidie par l'acide chlorhydrique, jusqu'à ce que la liqueur acide filtrée qui provient de ce traitement ne laisse plus de résidu appréciable, lorsqu'on en évapore une goutte sur une lame de verre; on fait passer à travers cette liqueur de l'anhydride sulfureux gazeux jusqu'à ce qu'elle en conserve l'odeur; on la fait alors bouillir pendant une heure pour chasser l'excès de cet acide, et on l'introduit dans l'appareil de Marsh pour y rechercher l'antimoine. »

Afin de pouvoir introduire goutte à goutte la solution antimoniée dans le flacon générateur, au cours de nos recherches, dont nous donnons plus loin les résultats, et en vue d'éviter le dégagement du gaz produit par le tube d'écoulement du liquide (la pression du gaz formé pouvant être parfois assez forte pour cela), nous conseillons d'adapter à l'extrémité libre du tube de Liebig un tube de caoutchouc en relation avec un baril en verre d'une dizaine de litres rempli d'eau. Celle-ci, en s'écoulant goutte à goutte, fait une dépression suffisante pour éviter le départ du gaz par le tube du générateur dans l'atmosphère. Ce procédé nous a donné toute satisfaction.

L'hydrogène peut être produit soit par le mélange zinc + acide sulfurique (2 g. de grenaille de zinc, 20 cm^3 d'SO^4H^2 au 1/5 activé par II gouttes de SO^4Cu à 4 p. 100), soit par contact de l'eau et de l'amalgame de sodium. C'est le premier que nous avons utilisé.

On fait fonctionner l'appareil à blanc pendant un moment, et on vérifie que la solution d'azotate d'argent ne change pas. On introduit ensuite la liqueur contenant As et Sb par le tube d'écoulement; on règle le dégagement de telle sorte qu'il se produise bulle à bulle à travers la solution argentique. On voit peu à peu la formation d'un précipité noir qui est composé, d'une part, d'argent métallique venant de

l'action de l'hydrogène arsénié, et, d'autre part, d'antimoniure d'argent.

On laisse fonctionner une dizaine d'heures. Le liquide et le précipité contenus dans le tube de Liebig sont alors recueillis, on rince à l'eau distillée à plusieurs reprises le tube à boules, on jette liquide et précipité sur un filtre, on lave. Tout l'arsenic existe sous forme d'acide arsénieux dans le filtrat. On lave le précipité resté sur le filtre avec une solution chaude d'acide tartrique à 1/10 (20 cm^3 environ). On recueille le filtrat que l'on fait passer à plusieurs reprises sur le filtre; tout l'antimoniure d'argent s'est dissous dans la solution tartrique, l'argent est resté sur le filtre.

On pourrait aussi, avons-nous déjà exposé, faire bouillir filtre et précipité avec une solution de tartrate acide de potassium à 1/10 (20 cm^3), tout l'antimoine passerait à l'état d'émétique.

On a ainsi séparé l'arsenic de l'antimoine.

Autres procédés.

Méthode de Brahmachari [10].

L'auteur fait digérer dans l'acide chlorhydrique chimiquement pur (1 partie pour 4), à douce chaleur, les organes coupés en petits morceaux, en présence d'un morceau de cuivre exempt d'arsenic et d'antimoine. En présence de ce dernier métalloïde, il se forme un dépôt violacé sur le cuivre, on lave ce dernier à l'alcool et à l'éther, on sèche.

On le place ensuite dans un tube de verre dur et on chauffe quelque temps. On examine au microscope le sublimat obtenu à la partie froide du tube de verre, le dépôt peut être soit amorphe, soit cristallisé en aiguilles.

Si la quantité de sublimat est suffisante, on le dissout dans l'acide chlorhydrique dilué, et on fait passer l'hydrogène sulfuré dans la solution. Le sulfure orangé se forme.

L'arsenic est facile à caractériser de son côté.

Technique d'Ogier-Kohn-Abrest [59].

Elle consiste à faire digérer dans l'ammoniaque le mélange des sulfures recueilli sur un filtre. On évapore ensuite la solution ammoniacale au bain-marie. Le résidu rouge orangé est repris de même au bain-marie par 10 à 15 cm^3 d'acide chlorhydrique. Tout le sulfure d'antimoine est dissous et il reste le sulfure d'arsenic insoluble. On filtre sur un coton de verre.

On a obtenu de cette façon, d'un côté le sulfure d'antimoine en solution chlorhydrique, de l'autre le sulfure d'arsenic sur le coton de verre. Ce dernier est porté dans une capsule, on évapore à siccité et reprend par l'acide azotique.

Technique de Rawson [68].

Cet auteur sépare As, Sb et Sn de la façon suivante:

Dissoudre les sulfures à l'ébullition dans l'acide chlorhydrique additionné de quelques gouttes d'acide azotique. On introduit la solution dans un appareil de Marsh. On reçoit le gaz dégagé dans une solution de nitrate d'argent où il se forme un antimoniure insoluble, tandis que l'arsenic reste en solution, comme dans la méthode de Naquet. A la solution contenant l'arsenic à l'état d'acide arsénieux, on ajoute quelques gouttes d'azotate d'argent et de l'ammoniaque avec précaution jusqu'à apparition du précipité jaune d'arsénite d'argent.

Quant au précipité d'antimoniure d'argent on le fait bouillir avec une solution d'acide tartrique. On traite ensuite par l'hydrogène sulfuré, après addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique.

Cette méthode se rapproche sensiblement de celle de Naquet.

Technique de staddon [73].

On dissout dans 5 cm3 d'eau 0 g. 50 à 2 grammes de substance (1). On ajoute à cette solution un poids d'hydrosulfite de sodium égal à la prise d'essai. On chauffe; il se produit une réduction rapide. Laissez reposer. Il se forme dans ces conditions un précipité finement divisé d'arsenic et d'antimoine. A noter que la couleur de ce précipité varie suivant la teneur en arsenic et antimoine.

On dissout l'arsenic par l'emploi d'une solution d'hypochlorite de sodium (nous savons déjà que les taches d'arsenic sont solubles dans celle-ci), l'antimoine reste insolublè.

L'auteur insiste sur ce que cette technique peut être substituée à celle de Marsh, et il dit qu'une partie d'arsénite de sodium dissoute dans 50.000 parties d'eau peut être rapidement décelée par ce procédé.

Techniques de Denigès [23].

Ces techniques que nous avons exposées au chapitre précédent ont une valeur très grande. Nous en avons vérifié la spécificité et la sensibilité. Nous en avons fait notre méthode de choix pour la caractérisation de l'antimoine en présence de quantités beaucoup plus importantes d'arsenic.

(1) Résidu d'évaporation par exemple.

CHAPITRE III

DE QUELQUES METHODES DE DOSAGE

Il existe différents procédés de dosages de l'antimoine qui ne sont pas applicables en toxicologie, la quantité du poison à déterminer étant parfois si peu importante qu'il est nécessaire d'employer une technique extrêmement sensible.

Nous ne retiendrons ici que les techniques qui nous ont semblé applicables en toxicologie et qui peuvent être ramenées à trois groupes:

1° *Réduction des composés oxygénés par l'acide hypophosphoreux*. Procédé de Vanino, d'où dérive le procédé de Fauchon (1), et Vignoli, que nous avons connu trop tard pour l'expérimenter;

2° *Procédés par formation d'hydrogène antimonié;*

3° *Procédé par formation de sulfure.*

I. — *Procédé basé sur la réduction des composés oxygénés par l'acide hypophosphoreux.*

Technique de Vanino [80].

A une solution contenant As, Sb, Bi et Au, on ajoute une certaine quantité d'acide hypophosphoreux, on porte à l'ébullition, les métaux sont précipités à l'état métallique. Ajouter de l'eau oxygénée, l'arsenic, l'antimoine et le bismuth rentrent en solution, sauf l'or.

(1) Ce procédé n'a d'ailleurs pas été encore publié en détail au moment où nous écrivons ces lignes.

On chauffe alors la solution contenant ainsi l'arsenic et l'antimoine. L'arsenic se dépose le premier sous forme de flocons bruns, l'antimoine se dépose ensuite en poudre noire après une plus longue ébullition.

Critique. — Ce procédé, *a priori* assez rapide, manque, à notre avis, de sensibilité. Nous avons fait maints essais avec des solutions d'arsenic et d'antimoine titrées. Nous n'avons obtenu que des résultats inconstants: les quantités respectives d'arsenic ou d'antimoine trouvées étaient parfois inférieures, parfois supérieures, dans des proportions notables, aux quantités mises en expérience, mais la plupart du temps on trouvait le chiffre d'antimoine inférieur. Cela tient, pensons-nous, à ce que ce métalloïde n'est pas intégralement précipité dans les conditions de l'expérience par l'acide hypophosphoreux, ou bien qu'il est en partie précipité avant l'heure en même temps que l'arsenic dont il augmente le poids.

II. — *Procédés par formation d'hydrogène antimonié.*

Technique de Sanger et Riegel [71]

Elle est basée sur la coloration produite par l'hydrogène antimonié sur le papier au chlorure mercurique.

Quand on fait agir SbH^3 sur ce papier, il ne se produit aucune coloration quand la teneur est inférieure à 70 milligrammes, mais elle apparaît si l'on traite le papier au chlorure mercurique par l'ammoniaque, et la teinte obtenue peut servir au dosage de l'antimoine.

Après avoir produit le dégagement d'ydrogène antimonié, on élimine par l'acétate de plomb l'hydrogène sulfuré qui pourrait exister. On fait ensuite passer le gaz sur une bande de papier au chlorure mercurique. On « développe » celle-ci dans une solution normale d'ammoniaque, et on opère un dosage colorimétrique par comparaison avec des colorations

obtenues par des quantités connues d'antimoine. Limite pratique de sensibilité = 1 milligramme.

Cette méthode n'est pas suffisamment sensible. Elle utilise la formation d'hydrogène antimonié, dont la quantité produite ne correspond pas, comme nous le savons déjà, à la quantité d'antimoine introduit dans le générateur d'hydrogène, ce gaz étant éminemment instable, même à basse température.

Emploi de l'appareil de Marsh.

Résultats personnels.

Tous les auteurs s'accordent pour dire que l'appareil de Marsh n'est pas applicable au dosage de l'antimoine. La stabilité de l'hydrogène antimonié, nous devons insister à nouveau, *est très différente de celle de l'hydrogène arsénié:* même à basse température, en opérant suivant différents procédés, une partie du gaz se dissocie toujours, laissant dans le générateur un dépôt d'antimoine métalloïdique.

Dans sa thèse, Mlle Julliard [40] précise bien que « l'évaluation des quantités d'antimoine... a été faite d'après une échelle d'anneaux dressée par M. le Professeur Morel; toutefois, sachant que l'antimoine, contrairement à l'arsenic, ne se retrouve pas quantitativement, mais parfois avec des pertes de plus de 50 p. 100, il convient d'être réservé sur ces estimations très approximatives. »

Ogier-Kohn-Abrest [59] rapportent que Ciechanowski [19], dans certains cas favorables, a pu recueillir sous forme d'anneaux 50 p. 100 de l'antimoine introduit, mais les résultats ne sont pas constants.

Cet auteur, en refroidissant soigneusement l'appareil, a essayé différents modes d'introduction de la solution antimoniée et du mélange sulfurique. Il a reconnu que « la quantité d'antimoine dans les anneaux obtenus est plus grande quand on verse l'émétique goutte à goutte en même temps que l'acide sulfurique »... et que « la proportion d'antimoine

recueilli varie aussi avec la rapidité de l'écoulement de la solution sulfurique, avec la durée de l'expérience et avec la température. On doit veiller à ce que le flacon ne s'échauffe pas ».

Nous avons repris ces essais et utilisé l'appareil de Naquet légèrement modifié tel que nous l'avons précédemment décrit.

Nous avons utilisé une solution d'émétique à 0 g. 277 p. 1.000, dont 1 cm³ correspond à 1/10 de milligramme de Sb par centimètre cube. Dans chaque essai, nous avons naturellement lavé soigneusement l'ampoule ayant contenu la solution d'émétique ainsi que le tube de Liebig, et avons vérifié que tous les réactifs employés ne contenaient pas d'antimoine.

Essai I : Avec 2 cm³ de NO^3Ag N/100 placés dans le tube de Liebig.

Le mélange sulfurique est introduit d'abord dans le générateur. On place dans l'ampoule 8 cm³ de solution d'émétique, mélangée à 20 cm³ d'eau distillée, soit 0 mg. 8 d'antimoine métalloïdique, puis on fait écouler goutte à goutte très lentement le liquide (emploi du flacon aspirateur) L'opération dure six heures.

On rassemble la solution argentique du tube de Liebig et les eaux de lavage. On fait un titrage cyanimétrique de l'argent pouvant rester en solution; trouvé : 0 cm³ 2 de NO^3Ag N/100 restant, non employé à former l'antimoniure.

La formule de réaction :

$$3\ NO^3\ Ag + SbH^3 = Sb\ Ag^3 + 3\ NO^3H$$

nous montre qu'à une molécule de NO^3Ag correspond 1/3 d'atome d'antimoine, c'est-à-dire que :

1.000 cm³ NO^3Ag N (170) correspondent à 120/3 = 40 Sb;
1.000 cm³ NO^3Ag N/100 (1,7) = 0,40 Sb;
1 cm³ NO^3Ag N/100 = 0 g. 0004 Sb,

donc :

2/10 de cm^3 de NO^3Ag N/100 restant, non employés, correspondent à 0 mg. 08 de Sb. Comme on en avait introduit 0 mg. 8, la perte est de 10 p. 100.

Essai II : Même mode opératoire.

NO^3Ag N/100 restant non employé, 0 cm^3 3, correspondant à 0 mg. 12 Sb. Perte, 15 p. 100.

Essai III : Solution sulfurique et solution d'émétique ajoutées ensemble. Quantité d'émétique introduite, 12 cm^3 de solution, soit 1 mg. 20 Sb.

NO^3Ag N/100 non employé 0 cm^3 2, correspondant à 0 mg. 08 Sb. Perte, 6,7 p. 100.

Essai IV : Même mode opératoire.

Quantité d'émétique introduite, 8 cm^3 de solution, soit 0 mg. 8 Sb.

NO^3Ag N/100 non employé 0 cm^3 2, correspondant à 0 mg. 08 Sb. Perte, 10 p. 100.

Essai V : Solution sulfurique introduite d'abord, puis la moitié de la solution d'émétique, la deuxième portion trois heures plus tard.

Quantité d'antimoine en expérience, 0 mg. 4.

NO^3Ag N/100 non employé 0 cm^3 1, correspondant à 0 mg. 04 Sb. Perte, 10 p. 100.

Essai VI : Même mode opératoire.

Quantité de solution d'émétique, 8 cm^3.

NO^3 Ag N/100 non employé 0 cm^3 2, correspondant à 0 mg. 08 Sb. Perte, 10 p. 100.

Essai VII : Solution sulfurique introduite d'abord, puis la solution d'émétique goutte à goutte très lentement; l'opération dure huit heures.

Quantité d'émétique, 8 cm^3, soit 0 mg. 8 Sb.

NO^3Ag restant non employé 0 cm^3 1, correspondant à 0 mg. 04 Sb. Perte, 5 p. 100.

Essai VIII : Solution d'émétique (8 cm^3) introduite avant la solution sulfurique qu'on n'ajoute que goutte à goutte.

NO^3Ag non employé 4/10 cm^3, correspondant à 0 mg. 16 Sb. Perte, 20 p. 100.

De nos essais, il résulte qu'il y a bien perte d'hydrogène antimonié, et qu'on ne retrouve pas la quantité de Sb mise en expérience. La méthode de Naquet ne semble donc pas applicable au dosage de l'antimoine.

Toutefois, il convient d'observer que ce procédé est plus sensible que la méthode de production des anneaux dans l'appareil de Marsh. Ciechanowski [19] dit n'avoir retrouvé, dans les cas les plus favorables, que 50 p. 100 de l'antimoine mis en expérience; la méthode de Naquet nous a permis de retrouver dans un cas jusqu'à 95 p. 100. La raison paraît en être dans le fait que l'anneau d'antimoine se ferme d'une façon très irrégulière, parfois en deux portions, dont l'une est avant la grille. On conçoit que, dans ces conditions, le dosage au moyen des anneaux soit entaché d'une grande imprécision.

Il ressort de l'étude des méthodes précédentes que la formation de l'hydrogène antimonié donne souvent des pertes assez fortes pour en justifier le rejet au point de vue quantitatif, mais que l'emploi de l'appareil de Marsh conserve au point de vue médico-légal l'avantage de fournir une pièce à conviction incontestable.

III. — *Techniques utilisant la précipitation du sulfure.*

Tous ces procédés, dont la première préoccupation est d'éliminer l'action perturbatrice du fer, aboutissent à la formation du sulfure et se terminent soit par :

a) un dosage pondéral;
b) un dosage volumétrique;
c) un dosage colorimétrique.

Technique de Morton [54].

Henry Morton opère ainsi : il concentre le liquide à essayer (de l'urine, en l'espèce) au tiers environ de son volume par évaporation au bain-marie; il ajoute de l'acide chlorhydrique et fait passer l'hydrogène sulfuré pendant vingt-quatre heures en réchauffant au besoin. On recueille le précipité par filtration, on le lave jusqu'à ce que dans le filtrat l'azotate d'argent ne décèle plus trace de chlore. Le filtre (papier + précipité) est ensuite traité à plusieurs reprises par l'acide azotique et évaporé à siccité; on carbonise, en chauffant, en traitant par l'acide sulfurique (température inférieure à 100°). Puis, on pulvérise et traite par l'eau chaude acidulée par l'acide chlorhydrique. Le liquide incolore est séparé du charbon par filtration, puis on y fait passer l'hydrogène sulfuré à chaud.

L'antimoine précipite sous la forme caractéristique du sulfure orangé.

Certains ayant émis l'hypothèse que dans le premier traitement par l'hydrogène sulfuré, la matière organique présente pouvait empêcher la précipitation intégrale de l'antimoine, l'auteur suivit le mode opératoire ci-dessous :

Après le premier traitement par l'hydrogène sulfuré, il recueillit le filtrat et les eaux de lavage du précipité, les concentra et traita successivement par l'acide azotique, puis l'acide chlorhydrique et le chlorate de potassium, et chauffage au bain-marie jusqu'à disparition de l'odeur de chlore; afin de remplacer la perte par évaporation, il ajoutait de l'eau de temps en temps. En faisant ensuite passer l'hydrogène sulfuré, il ne fut pas possible de trouver la moindre trace d'antimoine dans le filtrat. Et l'auteur conclut : « de cela, il apparut évidemment que rien n'avait échappé à la première précipitation par l'hydrogène sulfuré, et qu'aucun avantage n'aurait été obtenu en appliquant le traitement beaucoup plus compliqué de destruction partielle de la matière organique dans le premier temps ».

Critique. — Nous avons repris ce mode opératoire et avons pu constater que, suivant ce que nous exposons plus loin, l'auteur n'a pas décelé de présence d'antimoine dans les filtrats à cause de la trop grande quantité d'acide chlorhydrique ajoutée; nous savons en effet que le sulfure orangé y est soluble. Une partie de l'antimoine éliminé lui a échappé pour cette raison dès le premier traitement par l'hydrogène sulfuré en milieu chlorhydrique.

Méthode de Cloetta [20].

Dans cette méthode, la matière organique est détruite par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique. On filtre, lave à l'eau chaude. La plus grande partie de l'acide chlorhydrique est chassée au bain-marie. Le filtrat est étendu avec de l'eau et on neutralise, avec de l'ammoniaque, la légère acidité subsistante (les résultats seraient inexacts, dit l'auteur, en milieu neutre ou acide).

On chauffe légèrement et on fait passer l'hydrogène sulfuré. Le précipité de sulfure est rassemblé sur un filtre et puis lavé. Le filtre et le précipité sont traités par l'acide chlorhydrique à chaud. On alcalinise le liquide obtenu par l'eau ammoniacale, et ensuite on sature d'hydrogène sulfuré. Le précipité, rassemblé sur un grand creuset de Gooch, est lavé d'abord avec de l'eau saturée d'hydrogène sulfuré, puis avec une solution étendue d'acide acétique. On dessèche dans un courant de gaz carbonique, au four à moufle à 130°, et le creuset est chauffé pendant une heure et demie à 300°.

L'auteur traite alors par l'acide sulfurique et de l'eau, puis dessèche à 70°, pour terminer au dessiccateur. On pèse.

Critique. — Le reproche que nous ferons à ce procédé repose sur les nombreux lavages et traitements, qui ont fatalement pour effet de provoquer des pertes sensibles. Celles-ci peuvent être de certaine importance lorsque la quantité d'antimoine existante est faible, ce qui diminue dans ce cas notablement la sensibilité de la méthode. De plus, la précipitation du sulfure est loin d'être intégrale en milieu alcalin.

Autres méthodes.

Dans leur traité de toxicologie, *Ogier et Kohn-Abrest* [59] insistent sur l'impossibilité d'utiliser l'appareil de Marsh, et ils indiquent que les deux procédés de dosage de l'antimoine les plus pratiques sont la pesée à l'état de sulfure d'antimoine ou à l'état d'antimoniate d'oxyde d'antimoine. Dans la précipitation de la solution antimonique par l'hydrogène sulfuré en milieu chlorhydrique, l'acide chlorhydrique ne doit pas être en grand excès. De même, afin d'éviter la précipitation du métalloïde à l'état d'oxychlorure, lorsqu'on ajoute de l'eau à la solution, on opérera en présence d'acide tartrique.

Ces auteurs recommandent, pendant la précipitation par l'hydrogène sulfuré, de chauffer doucement. En indiquant qu'il n'est guère possible, dans une expérience pratiquée sur des portions d'organes, d'obtenir d'emblée un précipité de sulfure d'antimoine suffisamment pur pour être pesé immédiatement, Ogier-Kohn-Abrest conseillent de redissoudre ce précipité dans l'acide chlorhydrique sans grand excès, d'ajouter un peu d'acide tartrique, et de passer de nouveau à l'hydrogène sulfuré. Le sulfure obtenu et desséché contient du soufre, qu'on élimine par le sulfure de carbone. Pour sécher le précipité, on chauffe, sans dépasser le rouge naissant, dans une nacelle placée dans un tube où passe un courant de gaz carbonique.

Le sulfure obtenu est noir, une partie de Sb^2S^3 correspond à 0,714 d'antimoine.

Les auteurs préfèrent la pesée à l'état d'antimoniate d'oxyde d'antimoine. Le sulfure, obtenu comme précédemment, et plus ou moins mélangé de soufre, est lavé, séché à 100°. On détache du filtre ce qui peut en être séparé, et on détermine par pesée ce qui reste adhérent au papier. Le précipité recueilli est chauffé dans un creuset de porcelaine avec 8 ou 10 fois son poids d'acide azotique fumant. On dessèche et calcine au rouge. Le résidu obtenu est de l'antimo-

niate d'oxyde d'antimoine, ou Sb^2O^4, dont une partie correspond à 0,7898 de Sb métalloïdique. Le poids total d'antimoine est calculé d'après la proportion de sulfure resté sur le filtre.

Enfin, Ogier-Kohn-Abrest disent qu'on obtient le même antimoniate d'oxyde d'antimoine, comme l'a indiqué Bunsen, en chauffant le sulfure d'antimoine avec 30 à 50 fois son poids de bioxyde de mercure. On chauffe plus modérément au moment où le mercure commence à se volatiliser, et on termine en chauffant au rouge vif.

De même, le dosage à l'état d'antimoine métallique consistant à traiter le sel d'antimoine par le zinc et un peu d'acide chlorhydrique est à envisager. L'antimoine précipite dans ce cas en noir.

On le recueille, le lave avec l'acide chlorhydrique étendu; on pèse après dessiccation à 100°.

Fabre [29] conseille également la pesée à l'état d'antimoniate d'oxyde d'antimoine.

Muller [56] forme le sulfure par traitement avec l'hydrogène sulfuré en milieu chlorhydro-tartrique, il dessèche après lavage successif avec de l'eau chargée d'hydrogène sulfuré, puis à l'alcool à 95°, ensuite avec un mélange à parties égales d'alcool à 95°, éther et sulfure de carbone, enfin avec de l'éther absolu. Cette dessiccation doit se faire dans le vide sur acide sulfurique, puis on chauffe dans un courant de gaz carbonique. Le sulfure noir est dissous à chaud dans l'acide chlorhydrique fumant. On ajoute de l'acide tartrique et de l'eau, on sature de SH^2 après léger chauffage. Le précipité est lavé, puis desséché en présence d'acide sulfurique. On pèse.

Causse [15] part également du sulfure pour faire ensuite un dosage volumétrique. Il traite ce sulfure par l'acide chlorhydrique, puis par le carbonate de sodium, après élimination de l'hydrogène sulfuré. On obtient de l'oxyde, dont on élimine les chlorures par lavage. L'acide antimonieux, en présence d'acide iodique, le détruit en passant à l'état d'acide antimonique, pendant qu'une quantité d'iode proportionnelle

au poids de I^2O^5 décomposé est mise en liberté. La réaction est la suivante :

$$5\ Sb^2O^3 + 2\ I^2O^5 = 5\ Sb^2O^5 + 2\ I;$$

on dose l'iode ainsi libéré.

La *technique de Hanus* [38] consiste à porter le sulfure à l'ébullition pendant quinze minutes, avec une solution de sulfate de fer III (6 parties de ce dernier pour 1 partie de sulfure). La réaction se décompose ainsi :

$$Sb^2S^3 + 5\ (SO^4)^3Fe^2 + 8\ H^2O = 2\ SbO^4H^3 + 10\ SO^4Fe + 5\ SO^4H^2.$$

Après acidification par l'acide sulfurique (15 grammes d'acide par gramme de sulfate ferrique), on refroidit rapidement à 25°, puis on titre par le permanganate.

Le *procédé de Bertiaux* [6] utilise également le dosage au permanganate. On pèse 5 grammes de matière, qu'on met dans un ballon de 500 cm³ avec du sulfate de potassium ou de sodium sec et de l'acide sulfurique concentré. On chauffe, on élimine le soufre formé, et on laisse refroidir.

Introduire ensuite avec précaution 200 cm³ d'eau, agiter et laisser refroidir. Ajouter 50 cm³ d'acide chlorhydrique et II gouttes de solution à 1 p. 1.000 d'orangé Poirrier. Agiter. Titrer avec le permanganate. On calcule d'après la réaction :

$$5\ Sb^2O^3 + 4\ MnO^4K = 5\ Sb^2O^5 + 4\ MnO + 2\ K^2O.$$

Technique de Brahmachari, Judhistir Das et Parimal Bikash Sen [11]. — Ces auteurs, après avoir provoqué, comme déjà indiqué par Brahmachari, le dépôt d'antimoine sur un copeau de cuivre, lavent ce dernier à l'eau distillée, puis le traitent par une solution alcaline de persulfate de potassium.

Quant tout l'antimoine est entré en solution, on fait bouillir avec un léger excès d'hydroxyde alcalin, pour précipiter les traces de cuivre qui peuvent être passées en solution.

La solution est filtrée; puis on y fait passer SO^2 pendant

cinq minutes. On fait ensuite bouillir avec l'acide chlorhydrique, qui convertit le fer en chlorure.

Après avoir chassé ClH et SO^2, faire bouillir la solution avec de l'hydroxyde de potassium, pour précipiter tout le fer. Filtrer (1).

On acidifie par l'acide chlorhydrique et on ajoute une quantité suffisante d'eau distillée pour compléter à 100 cm³. On ajoute à la solution 5 cm³ de solution de gomme à 10 p. 100; on fait alors passer l'hydrogène sulfuré à travers 50 cm³ de la solution, jusqu'à ce que la couleur soit complètement développée. Comparer ensuite avec une gomme étalon.

Méthode de Châtaigner [17]. — La méthode de destruction des matières organiques utilisée est celle de Denigès. Le liquide obtenu est étendu et neutralisé par l'hydroxyde et le bicarbonate de sodium, puis ramené à une légère acidité chlorhydrique.

A 5 cm³ de la liqueur obtenue, on ajoute 10 cm³ de solution d'acide tartrique à 1/10, 10 cm³ de solution de gomme arabique. Compléter le volume à 50 ou 100 cm³, chauffer vers 70°, 80°, et faire passer l'hydrogène sulfuré pendant dix minutes.

Le sulfure orangé d'antimoine qui se forme ne précipite pas, mais reste en suspension, en donnant à la liqueur une coloration plus ou moins orangée, que l'on peut comparer avec une gamme étalon. La limite de sensibilité est 0 mg. 1 d'antimoine dans 50 cm³.

Leulier, Juvin et Tête [45] ont appliqué cette technique, tout en faisant la remarque suivante : « Parfois cependant les solutions louchissent, mais sans gêner trop considérablement, lorsque les proportions de métalloïde atteignent l'ordre de 1/10 de milligramme dans 50 cm³, et lorsqu'on opère par simple comparaison, sans colorimètre. »

(1) S'il n'y a pas de fer en solution, laisser ce paragraphe de côté.

CHAPITRE IV

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons repris le mode opératoire de Leulier, Juvin et Tête, et avons cherché à en reculer la limite. Nous nous sommes efforcé de remplacer, dans un but pratique, la solution de gomme arabique par un autre produit plus aisé à manipuler. En effet, en vue d'obtenir une solution parfaitement claire et incolore, il est nécessaire de faire la solution de gomme arabique à partir d'un produit parfaitement incolore, puis de filtrer la solution, chose peu aisée; aussi avons-nous tenté de remplacer cette solution de gomme par de la glycérine, puis par du sirop simple fait à froid (incolore).

Les résultats obtenus en opérant avec le sirop simple et la glycérine n'ont pas montré d'avantage sur le procédé à la gomme.

Nous avons alors recherché quelle pouvait être, dans la technique de Châtaigner, l'influence de la forte acidité qu'il utilise : 10 cm^3 d'acide tartrique à 1/10 pour 5 cm^3 de prise d'essai nous paraissaient un peu excessifs.

Après de nombreux essais, nous sommes arrivé à une technique que nous allons exposer et qui nous permet d'atteindre, avec un peu d'entraînement, le 1/100 de milligramme comme limite de sensibilité.

Nous avons réduit considérablement la quantité d'acide ajouté, et nous avons reconnu que si les solutions louchissent parfois, pendant le passage à l'hydrogène sulfuré, comme l'indiquent dans leur travail Leulier, Juvin et Tête, cela tient uniquement, d'après nos expériences, à l'acidité trop forte de la liqueur, qui met en liberté du soufre.

Technique personnelle [21].

Précisons tout d'abord que, dans le cas où il s'agit de minéraliser l'urine, il est nécessaire de précipiter au préalable les chlorures par le nitrate d'argent en solution au demi, en laissant un léger excès de chlorures. On filtre. Sinon, pendant la première phase de la destruction (nitrosulfurique), l'antimoine disparaît en majeure partie sous forme de chlorure volatil.

Le liquide de destruction est neutralisé avec précaution par la solution d'hydroxyde de sodium pure, en présence de tournesol, jusqu'à léger dépassement. On ramène à une légère acidité par l'acide chlorhydrique à 1/10, puis on rétablit la neutralité du liquide par une solution saturée à froid de borate de sodium.

Acidifier ensuite par l'acide chlorhydrique à 1 p. 100 dans la proportion suivante; pour une prise d'essai de :

1 cm³ à 4 cm³	II gouttes
5 cm³ à 9 cm³	III gouttes
10 cm³	IV gouttes

On ajoute de la solution d'acide tartrique à 1/10 dans la proportion de 1 goutte par centimètre cube de prise d'essai. Puis on fait passer l'hydrogène sulfuré pendant dix minutes sous forme de courant lent et prolongé. Terminer l'opération en ajoutant au liquide une solution de chlorure de baryum à 1 p. 100, dans la proportion suivante; pour une prise d'essai de :

1 cm³ à 4 cm³	II gouttes
5 cm³ à 9 cm³	III gouttes
10 cm³	IV gouttes

Il se forme un léger précipité de sulfate de baryum (technique analogue à celle du Professeur Chelle pour la caractérisation de l'acide cyanhydrique; entraînement du bleu de Prusse formé). Ce sulfate de baryum est dû à l'existence de sulfates dans la liqueur de destruction.

On mélange avec un agitateur, on laisse reposer. Le sulfate de baryum entraîne avec lui le sulfure d'antimoine orangé; afin de rendre plus sensible la précipitation, et la coloration du précipité plus homogène aussi, nous recommandons de mélanger une seconde fois avant de laisser reposer.

Il faut opérer dans des tubes de verre *à fond plat*, de 18 millimètres de diamètre intérieur environ. On éliminera le liquide surnageant par adsorption, au moyen d'une bandelette de papier buvard, jusqu'à ce que le précipité adhère bien au fond du tube. On peut atteindre plus rapidement ce résultat, en posant ce dernier quelques minutes sur une plaque légèrement chaude.

Examiner *par-dessous*. Le dosage se fait aisément en comparant la teinte du précipité obtenu avec celle que donne une gamme-étalon obtenue dans les mêmes conditions.

On arrive, par ce procédé, à caractériser 0,01 millig. d'antimoine, avec un peu d'entraînement.

Le dosage colorimétrique ainsi pratiqué n'est plus possible pour une teneur en antimoine supérieure à 1 milligramme dans la prise d'essai. On peut alors opérer soit par dilutions successives, soit employer la technique de Leulier, Juvin et Tête, à la gomme.

On pourrait employer également, au lieu de l'hydrogène sulfuré, la solution de monosulfure de sodium à 5 p. 100; mais, dans ce cas, il convient de remplacer la solution d'acide tartrique par une solution de tartrate de sodium et de potassium à 10 p. 100, et de veiller à maintenir le milieu parfaitement neutre, pour éviter la précipitation de soufre. La limite de sensibilité paraît cependant abaissée ici à 1/75 de milligramme.

CHAPITRE V

LE PROBLEME DE LA SEPARATION DE L'ANTIMOINE ET DE L'ARSENIC

Ce cas peut se présenter lorsque, par exemple, on a donné de l'émétique comme vomitif à un sujet empoisonné par un composé arsenical. De même, il peut arriver que certaines préparations antimoniales administrées contiennent comme impureté de l'arsenic, ou encore que le sujet dont on a à examiner les déjections ou les organes ait absorbé un médicament contenant à la fois de l'arsenic et de l'antimoine, comme ce fut le cas dans une affaire dans laquelle, il y a plus de 30 ans, G. Denigès fut expert. Ogier et Kohn-Abrest [59], dans ce cas, indiquent le mode opératoire suivant :

On chauffe la matière (par exemple le précipité de sulfures) avec du chlorate de potassium et de l'acide chlorhydrique. On chasse l'excès de chlore en chauffant quelque temps. Ajouter ensuite de l'acide tartrique, du chlorure d'ammonium et de l'ammoniaque. Si l'acide tartrique et le sel ammoniac sont en quantité suffisante, il ne doit pas se former de précipité. On insolubilise alors l'arsenic, et on le dose à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien. Puis on détermine l'antimoine dans la liqueur tartrique filtrée par l'hydrogène sulfuré après acidulation (mode opératoire indiqué précédemment).

Technique de Piloty et Stock [61].

Basée sur ce que l'hydrogène sulfuré remplace avec avantage les réducteurs classiques pour la séparation de l'arsenic par distillation dans un courant de gaz chlorhydrique.

Les auteurs distillent donc la solution mixte dans un ballon que traverse un courant de gaz chlorhydrique et d'hydrogène sulfuré mélangés, et recueillent les vapeurs dans un erlenmeyer contenant de l'eau acidulée refroidie par la glace.

L'arsenic est recueilli ainsi sous forme de sulfure, toujours mélangé de soufre. On le dose en transformant le précipité en acide arsénique, par dissolution dans une solution d'hydroxyde de potassium, addition de brome en excès, puis d'acide chlorhydrique. On élimine l'excès de brome par ébullition, et on traite par l'hydrogène sulfuré, d'abord pendant 3 heures à la température de 70°, puis jusqu'à refroidissement. On obtient un précipité de pentasulfure. Laisser reposer 12 heures, et recueillir le précipité, qu'on lave à l'eau, puis à l'alcool et à l'éther. On le pèse après dessiccation à 105°.

L'antimoine est dosé à l'état de sulfure également. Il faut convenir que cette technique est inutilisable en toxicologie.

Pluchon [62], dans sa thèse, conseille d'opérer comme suit :

Technique de Pluchon pour l'arsenic.

Mixture magnésienne :

Sulfate de magnésium cristallisé		8 g.
Chlorhydrate d'ammoniaque		15 g.
Ammoniaque à 22°		25 g.
Eau distillée	Q. S. P.	100 cm³

Solution pour lavage :

Mixture magnésienne		25 cm³
Acide tartrique à 1/10		25 cm³
Eau distillée	Q. S. P.	100 cm³

Dans un erlenmeyer de 250 cm³, au liquide neutre ou neutralisé par l'ammoniaque, de volume aussi réduit que possible, ajouter son volume de solution d'acide tartrique à 10 p. 100, puis la même quantité d'ammoniaque, et 1 cm³ de solution de phosphate de sodium à 10 p. 100. Mélanger dou-

cement, ajouter une quantité de mixture magnésienne égale au volume primitif de la solution. Boucher le flacon et laisser au repos. Le précipité s'amorce immédiatement. On filtre au plus tôt 6 heures après sur filtre d'Iéna 3 G 3. Le filtrat devra être limpide, sinon repasser. Laver l'erlenmeyer avec une dizaine de cm^3 de liquide de lavage, qu'on passe ensuite sur le filtre. On peut, avec un petit agitateur, mettre en suspension le précipité, de façon à assurer le meilleur lavage.

Recommencer à deux reprises avec 5 cm^3 de liquide chaque fois. De cette manière, le lavage du précipité est suffisant.

On dissout avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique à 5 p. 100 les cristaux qui auraient pu adhérer au col de l'erlenmeyer, et on y adapte le filtre. On verse sur celui-ci 10 cm^3 de la solution chlorhydrique en ayant soin de ne pas omettre de les faire agir sur les parois du filtre et sur l'agitateur. La dissolution du précipité est à peu près immédiate. Le filtre essoré, on le lave avec 10 nouveaux centimètres cubes de solution chlorhydrique, versés en trois affusions.

On a finalement dans l'erlenmeyer 20 cm^3 d'un liquide chlorhydrique contenant de l'arséniate, du phosphate ammoniaco-magnésien, et un peu d'acide tartrique, plus de l'ammoniaque; ces corps n'ont aucune action sur le réactif de Bougault (utilisé par l'auteur pour doser l'arsenic).

On peut rapprocher cette technique de celle indiquée par Vuaflart [81], qui rassemble l'arsenic dans un précipité de phosphate ammoniaco-magnésien, puis le dose par le réactif de Bougault.

Technique personnelle.

Nous avons adopté une technique inspirée de celle de Frésénius [34] et d'Ogier, Kohn-Abrest [59]. Nous éliminons l'arsenic sous forme d'arséniate ammoniaco-magnésien.

Cette méthode, indiquée pour la première fois par Levol, demande que l'arsenic existe dissous à l'état d'acide arsé-

nique, ce qui est bien le cas après une destruction nitro-sulfurique ou nitro-sulfo-perchlorique. On ajoute un excès d'ammoniaque (5 cm^3), puis 10 cm^3 de la mixture magnésienne, on mélange en agitant avec une baguette de verre dont l'extrémité est munie d'un caoutchouc, et en évitant de frotter les parois du vase. On laisse reposer 12 heures. On lave le précipité sur un filtre sans plis, avec une solution d'ammoniaque au quart.

Nous conseillons d'opérer avec la modification suivante : La liqueur de destruction nitrosulfurique est neutralisée avec précaution par une solution d'hydroxyde de sodium. On revient à une très légère acidité par une solution d'acide tartrique au 1/10, puis on ajoute 5 cm^3 de cette même solution. On traite ensuite par l'ammoniaque, puis par la mixture magnésienne, comme indiqué plus haut. On sépare le précipité par centrifugation.

Séparation du fer.

Technique personnelle.

Il est indispensable d'éliminer le fer, qui existe souvent en proportions notables dans les liqueurs de destruction d'organes riches en sang. Dans ce but, nous avons adopté le mode opératoire suivant, qui nous a donné de bons résultats :

On commence par péroxyder le fer; pour cela, traiter la liqueur de destruction nitrosulfurique, neutralisée par l'hydroxyde de sodium, par l'eau bromée, jusqu'à coloration jaune persistante; on ajoute 2 cm^3 d'acide chlorhydrique par 10 cm^3 de liquide, au préalable légèrement acidifié. On porte à l'ébullition, pendant 10 minutes, dans un erlenmeyer muni d'un réfrigérant ascendant (de façon à éviter les pertes d'antimoine sous forme de chlorure volatil); refroidir; ajouter de l'eau distillée dans la proportion de 2 cm^3 pour 10 cm^3 de liqueur. Cette dernière conserve sa coloration jaune, car le fer y existe à l'état de chlorure de fer-III. L'addition d'eau

fait précipiter l'antimoine intégralement sous forme d'oxychlorure insoluble. On filtre, lave; le précipité d'oxychlorure est ensuite dissous dans une solution chaude d'acide tartrique à 1/10.

Essais personnels.

Viande I. — 100 grammes :

Ajouté :

As (à l'état d'arséniate de sodium), 0 mg. 50;
Sb (à l'état d'émétique), 1 mg.

Retrouvé :

As, 0 mg. 47;
Sb, 0 mg. 9.

Viande II. — 100 grammes :

Ajouté :

As, 1 mg.;
Sb, 1 mg. 5.

Retrouvé

As, 0 mg. 93;
Sb, 1 mg. 45.

Viande III. — 130 grammes :

Ajouté :

As, 0 mg. 30;
Sb, 0 mg. 50.

Retrouvé :

As, 0 mg. 26;
Sb, 0 mg. 48.

Viande IV. — 100 grammes :

Ajouté :

As, 2 mg.;
Sb, 2 mg.

Retrouvé :

As., 1 mg. 90;
Sb., 1 mg. 93.

Viande V. — 100 grammes :

Ajouté :

As., 1 mg. 50;
Sb., 0 mg. 75.

Retrouvé :

As., 1 mg. 45;
Sb., 0 mg. 70.

Viande VI. — 120 grammes :

Ajouté :

As., 5 mg.;
Sb., 5 mg.

Retrouvé :

As, 4 mg. 96;
Sb., 4 mg. 92.

La viande a été détruite dans chaque cas par la méthode nitrosulfurique de Denigès. L'arsenic a été déterminé suivant la méthode indiquée par Pluchon; l'antimoine, par notre méthode personnelle.

Marche à suivre dans une recherche et un dosage d'antimoine en toxicologie.

En résumé, en vue de la recherche et du dosage de l'antimoine dans une expertise toxicologique, nous basant sur nos recherches précédentes, nous conseillerons :

a) Minéralisation des matières par la méthode nitrosulfurique de Denigès, qui donne toute satisfaction, ou par celle de Kahane;

b) Une partie du liquide de destruction sera réservée à la formation d'un anneau (pièce à conviction), avec l'appareil de Marsh;

c) Une autre partie du liquide servira au dosage éventuel par notre technique au sulfure pour une teneur inférieure à 1 milligramme d'antimoine, dans la prise d'essai ou par la méthode de Leulier, Juvin et Tête, pour une teneur supérieure à ce chiffre.

Si l'on a un mélange d'arsenic et d'antimoine, après minéralisation :

a) Une partie du liquide sera utilisée en séparant l'arsenic comme nous l'avons indiqué, et en dosant l'antimoine par notre méthode.

L'arséniate ammoniaco-magnésien sera utilisé pour le dosage d'arsenic, selon les techniques classiques, notamment l'emploi du réactif de Bougault, suivant Denigès ou suivant Pluchon.

b) Une partie du liquide sera soumise à la technique de Naquet :

1° le précipité d'antimoniure d'argent servira, après traitement, à faire un anneau d'antimoine;

2° le liquide (contenant l'acide arsénieux), servira à la formation d'un anneau d'As.

c) Une autre partie, enfin, après dilution convenable, permettra d'obtenir des cristaux de Denigès, qu'on fera photographier.

DEUXIÈME PARTIE

TOXICOLOGIE DE L'ANTIMOINE

Certains auteurs ont signalé la présence d'antimoine normale dans les organismes vivants [52]. Mais le fait ne paraît pas avoir été confirmé dans la suite. Tant d'auteurs, et particulièrement G. Bertrand, ont recherché l'arsenic normal qu'il serait bien étonnant qu'ils n'eussent pas une fois rencontré l'antimoine.

Le nombre des empoisonnements dus à ce métalloïde est restreint : Taylor [77] en réunit 37 cas; Hugounencq [39], dans son *Traité des poisons*, dit qu'on en compte 8 seulement en France pendant la période qui s'étend de 1825 à 1880. Cet auteur insiste également sur le fait que le métalloïde en nature n'est pas directement vénéneux, « mais dans une liqueur acide, dit-il, comme le suc gastrique, et surtout en présence de la crème de tartre (c'est le cas pour le vin), il est partiellement attaqué et fournit des composés solubles et dangereux »

Mis à part les chlorures, qui sont caustiques, la plupart des autres antimoniaux, d'après Hugounencq, peuvent être pris à doses relativement élevées sans déterminer de graves accidents, surtout après une certaine période d'accoutumance. Ainsi, à doses fractionnées, on peut arriver à une tolérance complète, même après ingestion de 30 centigrammes à 1 gramme d'émétique, tandis qu'absorbés en une fois, 5 à 10 centigrammes provoquent chez l'adulte des vomissements répétés; à doses plus élevées, on aurait des accidents toxi-

ques pouvant devenir mortels. Les vomissements provoqués rendent cependant bien imprécise la dose toxique, le patient éliminant par là même une grande partie du produit.

Il convient d'attirer l'attention sur le fait que l'émétique, étant un vomitif énergique, était fréquemment employé jusqu'à ces derniers temps pour combattre certains empoisonnements, en particulier celui provoqué par les arsenicaux. On trouvait ainsi dans les vomissements une quantité notable parfois d'antimoine, qu'il fallait différencier de l'arsenic. Quelle était, dans ces cas, la cause de l'intoxication, arsenic ou antimoine, ce dernier pouvant avoir été donné à dose toxique, d'autant plus qu'il importe de tenir compte parfois de l'âge, de l'état du malade, ainsi que d'une susceptibilité particulière.

CHAPITRE PREMIER

SYMPTOMES ET MARCHE DE L'EMPOISONNEMENT CAS PARTICULIER DE L'EMETIQUE (1)

Nous distinguerons :

— l'intoxication par ingestion;
— l'intoxication par application à l'extérieur;
— éventuellement, les accidents causés après injection d'antimoniaux.

Intoxication par ingestion.

Deux cas se présentent :

— la *forme aiguë;*
— la *forme chronique ou lente.*

Forme aiguë.

Les tout premiers symptômes de la marche de l'empoisonnement sont ici caractérisés par les manifestations vomitives.

Après ingestion d'émétique, le sujet éprouve, avec un goût métallique dans la gorge, une sensation douloureuse de chaleur se propageant tout le long de l'œsophage, puis dans toute la région épigastrique. Des nausées surviennent presque aussitôt, incessantes, suivies de près par les vomissements, qui se produisent abondants et répétés, tandis que sont émises des selles diarrhéiques très nombreuses. On a

(1) Tous les sels solubles d'antimoine possèdent cependant, il convient de le préciser, une action sensiblement identique.

pu dire avec raison que l'émétique est l'évacuant par excellence.

Le malade ressent bientôt des défaillances, des syncopes, entrecoupées de périodes d'excitation de courte durée, vertiges, comme une sorte d'ivresse apparente. L'action dépressive sur l'appareil circulatoire se manifeste ainsi, les mouvements respiratoires deviennent lents, le pouls très petit, les extrémités se refroidissent, on peut souvent observer de la cyanose. Draggendorff [25], d'après Soleweitschyle, dit que « l'antimoine produit une diminution considérable de la pression du sang, par dilatation des vaisseaux, comme on l'observe aussi avec l'arsenic ou le platine ».

Le ventre, parfois souple, plus souvent rétracté, peut être météorisé. Les évacuations alvines devenant très fréquentes et sanguinolentes, on a fait un rapprochement entre ces manifestations et celles observées dans le choléra, d'où le nom de *choléra stibié* donné à cet empoisonnement.

Peu de temps avant la mort, le patient est complètement prostré; s'il ne meurt pas au bout de quelques heures, l'intoxication peut durer plusieurs jours, parfois une semaine. L'élimination de l'antimoine par la peau fait apparaître vers le quatrième ou le cinquième jour une éruption pustuleuse classique, ressemblant à l'éruption de la variole, qui est « l'*ecthyma stibié* ». Pendant ce temps, les accidents s'aggravent, les vomissements disparaissent pour laisser la place à un hoquet persistant, les selles deviennent involontaires, les urines rares, le pouls filiforme, on observe du délire et des convulsions avant la mort.

Dans la plupart des cas, si le sujet n'a absorbé qu'une seule dose toxique d'émétique, il ne meurt pas. Il faut, en effet, bien se rappeler que les vomissements produits par l'ingestion du sel d'une façon très précoce s'opposent, en grande partie, au passage du poison dans l'organisme; l'émétique provoque lui-même son évacuation de l'estomac, ce qui limite souvent la gravité de l'empoisonnement.

Orfila [60] mentionne le cas d'un homme qui, ayant ingéré

par mégarde 20 grammes d'émétique environ, fut pris de violents vomissements, qui se succédèrent avec une effrayante rapidité, et, après 6 heures de souffrances, fut guéri. Caron (d'Annecy), Serres et Récamier, ont fait des observations analogues (G. Felizet [31]).

Du reste, l'issue heureuse en sera hâtée, comme on sait, par l'administration du tanin (ou tout astringent végétal), véritable antidote des antimoniaux, avec lesquels il forme un composé insoluble.

Intoxication lente (Affaire Pritchard).

Cette forme a été observée parfois en médecine légale. Ceux qui usaient de ce mode d'empoisonnement comptaient la plupart du temps sur ce que les symptômes ne permettent que difficilement d'en déterminer la cause.

Pour en donner la preuve, il nous paraît essentiel de citer dans ses grandes lignes l'affaire Pritchard, qui fut célèbre en Angleterre, au siècle dernier. Cette affaire a été rapportée avec beaucoup d'intérêt par Georges Felizet [31].

Cet auteur attire tout d'abord l'attention sur le fait que ce n'était pas la première fois que se rencontrait dans un empoisonnement le tartre stibié, employé à doses faibles et continues : « En 1832, Rees et le célèbre toxicologue Taylor, dans le procès du Docteur Palmer, trente ans plus tard M. Walton (de Bolton), à l'occasion de l'affaire Mac-Mullen, aux assises de Liverpool, en découvrirent les traces et l'isolèrent; en 1857, Hardmann et Freemann, le premier aux assises de Lancaster, le second aux assises de Drogheda, étaient convaincus d'empoisonnement par le tartre stibié à doses répétées. »

Et il est bien évident que, d'après ce que chacun sait, si l'on donne un antimonial soluble, type émétique, à haute dose, le vomissement provoqué sera si violent que l'absorption du poison n'aura pas le temps de se produire. Mais, si l'on vient à se placer dans des conditions différentes, telles

que le toxique puisse passer dans l'économie, les symptômes généraux ne seront plus les mêmes, et Felizet peut dire ainsi très justement : « Tout à l'heure, l'émétique était irritant, maintenant il est hyposthénisant. C'est sur la possibilité d'isoler ces deux actions que Brown et Rasori ont appuyé la base de la doctrine controstimulante, qui permet d'ingérer plusieurs grammes d'émétique en fractionnant les doses. C'est sur ce fait également que repose l'empoisonnement chronique par le tartre stibié... »

« ... L'enseignement fourni par les recherches médico-légales de Mac-Lagan et Penny, permet... de dire que *l'empoisonnement par le tartre stibié peut exister sans lésions anatomiques.*

» Les symptômes qui ont précédé la mort de Mme Pritchard et de Mme Taylor ont fait tout d'abord soupçonner un empoisonnement, et les recherches chimiques ont démontré la présence de tartre stibié, mais l'examen anatomique n'a donné que des résultats négatifs.....

» Devant ces résultats négatifs, MM. Mac-Lagan et Penny ont conclu que l'observation la plus minutieuse ne leur avait révélé aucune altération des organes capable d'expliquer la mort, et que l'analyse chimique seule pouvait leur permettre d'en déterminer la cause.....

» La découverte de l'antimoine dans l'intestin annonçait que ce toxique avait été ingéré par la bouche; la même découverte dans le réservoir urinaire attestait clairement que le poison avait parcouru un trajet complet jusqu'aux organes de l'élimination, en imprégnant probablement l'économie tout entière.....

» Conclusions.

» De cet examen, M. Mac-Lagan conclut :

» 1° Qu'en l'absence de toute lésion organique, c'est à l'action de l'antimoine qu'il faut attribuer la mort de Mme Pritchard.

» 2° Qu'il est peu probable que le poison ait été administré dans une seule et forte dose : dans ce cas, la bouche, la gorge et le tube digestif auraient été le siège d'une inflammation caractéristique.

» 3° Que la dissémination du poison dans tous les liquides et les solides de l'organisme s'explique par l'ingestion d'une grande quantité de toxique à doses répétées.

» 4° Que la présence du tartre stibié dans le foie, le sang et les urines, permet de supposer qu'une dose a été administrée peu de jours avant la mort.

» 5° Que, dans tous les cas, cette dose n'a pas pu être donnée le jour même de la mort, car alors elle aurait laissé des traces dans l'estomac, et les intestins en auraient contenu davantage. Le tartre stibié découvert dans cette partie du tube digestif semble y avoir été déposé par la bile

» 6° Il m'est impossible, ajoute M. Mac-Lagan, de préciser quand a commencé l'intoxication.

.....

» En résumé, dit G. Felizet, le fait principal, celui auquel semble se rattacher tout l'intérêt scientifique de cette affaire, c'est l'exemple d'un empoisonnement par le tartre stibié, sans lésions anatomiques. »

L'affaire Pritchard ainsi rappelée, comme pouvons-nous exposer les manifestations de l'empoisonnement lent par un antimonial administré à faibles doses répétées ?

Un des caractères essentiels de cette forme lente, c'est sa marche insidieuse. Il est vrai qu'un fait très important peut permettre de faire la distinction d'avec l'intoxication lente par l'arsenic, nous voulons parler de la diurèse intense produite par l'antimoine, tandis que l'oligurie est la règle avec l'arsenic.

On retrouve les manifestations de l'empoisonnement, mais très atténuées : nausées, vomissements de matières muqueuses, parfois bilieuses. Le malade est très abattu, sans aucune énergie, la diarrhée, fréquente, fait place par instants à la

constipation, le pouls est petit, rapide. La face est pâle, la peau refroidie, couverte souvent de sueurs visqueuses.

Il faut noter, dans la marche de la maladie, des périodes de rémission plus ou moins longues, d'autant plus courtes que l'administration du poison est plus fréquente. La durée de l'affection variera dans le même sens.

CHAPITRE II

EXPOSE DE QUELQUES RECHERCHES SUR L'ACTION DU POISON

Cloetta [20], opérant chez le chien — qu'il dit être l'animal qui réagit, quant aux préparations d'antimoine, d'une manière se rapprochant le plus de l'homme — a administré à plusieurs de ces animaux des solutions, soit de pyroantimoniate de potassium, soit d'émétique. Il a obtenu des résultats très intéressants.

Avec le pyroantimoniate[1], il arriva, par doses fractionnées chaque jour légèrement accrues, au bout de 10 mois, à une tolérance élevée, avec une dose quotidienne de 1 g. 80 de pyroantimoniate. Parvenu à cette quantité, il la maintint chez le chien pendant 10 jours, sans que l'animal manifestât aucun trouble, soit local, soit général. Voulant éprouver l'action de l'émétique, quant à l'acte vomitif, chez ce chien ainsi accoutumé à l'antimoine, l'auteur administra alors à l'animal 3 centigrammes d'émétique, quantité que, d'après des recherches précédentes, il avait reconnue être le seuil d'action vomitive.

La première dose ne provoqua aucun vomissement, mais le lendemain, avec la même quantité, le chien vomit abondamment. L'auteur fait ainsi remarquer que, malgré la longue préparation préalable de la bête, il n'avait pu obtenir d'élévation de la tolérance pour l'émétique chez le chien.

(1) Cloetta employait le sel acide, qui est indifférent quant à son action sur la muqueuse stomacale, non le sel neutre, qui a une réaction alcaline.

Cloetta rechercha ensuite chez le même animal quelle pouvait être l'influence de l'arsenic vis-à-vis de l'antimoine. Il lui fit absorber pendant 4 semaines de l'acide arsénieux, d'abord en solution, puis en poudre, jusqu'à une dose de 0 g. 20. Au moment où il ne trouva plus que des traces d'arsenic dans l'urine, il administra 0 g. 20 de pyroantimoniate de potassium par jour, au lieu d'arsenic. Le rythme d'élimination de l'antimoine ne se modifia que très peu.

L'auteur fit diverses autres expériences, parmi lesquelles nous ne retiendrons que celle-ci :

Essai d'accoutumance a l'émétique.

Chez une chienne, au bout de 4 mois, Cloetta arrive à une tolérance de 0 g. 07 quotidienne, après une progression très lente des doses administrées, alors que, nous l'avons déjà exposé, il avait reconnu la limite à 0 g. 05. A 0 g. 08, aucun vomissement, mais l'animal est épuisé et refuse la nourriture. A 0 g. 10, le chien est dans un état lamentable et, après une deuxième dose, il meurt subitement.

A l'autopsie, l'attention est attirée : par le foie, très gros, couleur blanc jaune, avec quelques points rouge brun à l'intérieur des parties de dégénérescence graisseuse; cœur notablement plus pâle que de coutume; estomac contenant du sang noir coagulé, muqueuse non hyperémiée, deux érosions punctiformes.

L'intestin n'est le siège d'aucune inflammation; aucun abcès, seulement un seul coagulum de sang; reins légèrement hyperémiés. Le cerveau est reconnu, après analyse, contenir une quantité notable d'antimoine.

L'animal portait trois fœtus presque à terme. Après analyse, ils furent trouvés contenir également de l'antimoine. Par contre, leur foie ne manifestait pas les mêmes altérations que celui de la mère.

Et l'auteur insiste sur le trouble grave de la nutrition provoqué chez l'animal, mais dit qu'on pourrait peut-être aussi

bien rattacher la mort à l'accumulation importante du toxique dans le cerveau. Il conclut en substance par la différence observée, chez les organes, après traitement, par le pyroantimoniate d'une part, et l'émétique de l'autre. Tandis que, dans le premier cas, on ne perçoit pas de signe d'empoisonnement, dans le second l'émétique accuse une dégénérescence des organes profonds, et il fait remarquer que l'antimoine est trivalent dans l'émétique, et pentavalent dans le pyroantimoniate. « Ce serait peut-être là, dit-il en substance, l'explication de cette différence d'action des deux sels. »

Enfin, Cloetta fait observer que le résultat de ses expériences permet de conclure qu'il n'est pas possible, par un traitement préalable, soit avec le pyroantimoniate, soit avec un sel d'arsenic, d'arriver à l'immunité vis-à-vis de l'effet vomitif de l'émétique, que l'administration préalable d'arsenic permet d'élever la tolérance de moitié vis-à-vis de l'émétique.

Rabuteau [65], de son côté, expose qu'à doses fractionnées, on arrive à une certaine tolérance du médicament, « mais on observe, ajoute-t-il, dans cette circonstance, des effets généraux tels que le ralentissement du pouls, l'abaissement de la température et une diminution de la myotilité; on observe, en un mot, ce qu'on a appelé le contro-stimulisme. Les doses fortes ainsi administrées constituent les *doses rasoriennes* ou *contro-stimulantes.* »

Brahmachari [10] a fait des essais sur des cobayes. Il est arrivé à ce résultat que des injections répétées d'émétique à doses non mortelles ne donnent pas naissance à une tolérance quelconque vis-à-vis du médicament, sauf de rares exceptions. Les résultats manifestent, en général, une action cumulative du produit, ou tout au moins celui-ci rend l'animal plus sensible à une dose supérieure.

Kleinmann et Simonowitsch [42] firent également des essais pour confirmer les recherches de Grimm [36], qui avait remarqué que, chez les chiens, il fallait une plus forte dose d'émétique et une durée de traitement plus longue pour pro-

voquer, par injection dans les veines, le vomissement que dans l'administration *per os*.

Après avoir trouvé l'antimoine dans le premier vomissement qui suivit l'injection de l'émétique dans les veines, les auteurs rappellent que des essais ont été faits sur la production du vomissement par injection d'émétique chez l'animal privé d'estomac, et ils tirent la conclusion qu'en dehors de l'estomac, il y a encore d'autres terminaisons nerveuses périphériques, peut-être dans le pharynx ou l'intestin, dont l'excitation par l'émétique déclenche le vomissement.

Soma Weiss et Hatcher, d'après Zunz [83], croient que le cœur est le point de départ du réflexe déterminant les vomissements après injection intraveineuse du tartre stibié. Les impulsions réflexes vomitives passent alors surtout par la voie des vagues, à un moindre degré par celle du sympathique et du ganglion cervical inférieur, pour aboutir au centre.

Après introduction d'émétique dans l'estomac, les impulsions vomitives passeraient surtout par les pneumogastriques.

L'empoisonnement par l'émétique détermine, en résumé, de la paralysie générale des capillaires sanguins, surtout dans l'intestin. On constate l'affaiblissement de l'activité du cœur et une violente entérite exfoliative, due en partie à la paralysie des capillaires intestinaux et à l'énorme transsudation qui en résulte, en partie aussi à l'action toxique directe sur l'activité cellulaire. Ensuite surviennent une paralysie graduelle du système nerveux central, de l'apathie croissante, de la parésie motrice (Zunz).

CHAPITRE III

EMETIQUE APPLIQUE A L'EXTERIEUR

Certains auteurs ont attiré avec juste raison l'attention sur la possibilité d'empoisonnement par l'émétique absorbé par une autre voie que l'estomac, par exemple en application sur une plaie, étant incorporé à un emplâtre ou à une pommade.

Tardieu et Roussin [76], en particulier, disent qu'il est bon de rappeler qu'aux effets locaux peuvent s'ajouter souvent des phénomènes généraux, « qui attestent l'absorption de l'émétique et peuvent aller jusqu'à la mort ».

Un remarquable exemple a été maintes fois signalé :

En 1859, une dame affectée d'une petite plaie au sein, ayant consulté un individu connu à Paris à cette époque sous le nom de Docteur Noir, qui prétendait posséder un remède spécifique contre le cancer, il lui fit appliquer sur la plaie une pommade blanche. Au bout de quelques jours, la femme mourait avec les symptômes d'un empoisonnement. L'analyse de la préparation employée, faite par M. Roussin, montra qu'elle renfermait à parties égales de l'émétique finement porphyrisé et de l'axonge. L'absorption par la plaie de la forte quantité d'émétique avait entraîné la mort.

Zunz [83] dit que l'émétique, dans ce cas, est d'autant plus toxique que la sécrétion sudorale est plus acide, et, sur les muqueuses, une solution concentrée agit exactement de la même manière.

CHAPITRE IV

LESIONS ANATOMIQUES SUSCEPTIBLES D'ETRE OBSERVEES

Nous avons exposé que, dans certains cas, l'autopsie ne permet pas de constater de lésions appréciables des organes. C'est en effet ce qui se présenta dans l'affaire Pritchard. et Tardieu et Roussin attirent aussi justement l'attention sur le fait que ces résultats négatifs ne peuvent être attribués à un examen trop tardif, puisque, pour l'une des victimes tout au moins, l'exhumation eut lieu 3 jours seulement après la mort.

Nous croyons pouvoir affirmer, avec ces auteurs, que l'on ne doit pas omettre d'observer que, dans le cas particulier, il s'agissait d'un *empoisonnement lent, à petites doses*. Nous montrerons en effet plus loin que, dans le cas d'un empoisonnement aigu à dose excessive, l'émétique est susceptible de causer des lésions. Et ici, les auteurs diffèrent d'opinion.

Nous pensons que la diversité des observations constatées provient de l'inconstance des actions mêmes du toxique, lequel est parfois, souvent même, rejeté dès son absorption, tandis que, dans d'autres cas, il est conservé dans l'estomac.

Certains [76] signalent, à l'autopsie, les lésions suivantes : rougeur de l'œsophage, violente inflammation de l'estomac et de l'intestin, caractérisée par une vive rougeur, avec *ramollissement de la muqueuse*, sur laquelle apparaissent, disséminées, des plaques d'un rouge brun ou noirâtres, formées par du sang infiltré, et dont les follicules sont hypertrophiés. La surface interne de l'estomac et de l'intestin

grêle est recouverte d'un enduit noirâtre épais et visqueux, parfois sanguinolent. Il peut arriver que, dans les premières voies digestives, et jusque dans le commencement de l'intestin grêle, on voie des pustules remplies de pus. Le foie est ordinairement gros, parfois atteint de dégénérescence graisseuse (1).

Les auteurs signalent également que les Professeurs Grohe et Mosler, de Greifswald, ont noté que les paysannes du duché de Brunswick, qui font commerce d'oies grasses, mettent à profit cette dégénérescence graisseuse en introduisant dans l'alimentation de ces volatiles une certaine quantité d'oxyde blanc d'antimoine.

La rate est parfois marbrée de taches noires et augmentée de volume, les poumons souvent congestionnés, dans quelques cas même ils présentent un véritable infarctus apoplectique; bronches et trachée présentent à leur intérieur une rougeur uniforme.

Tardieu et Roussin [76], rappelant que, d'après les observations de Magendie, qui avait insisté sur la congestion et l'engouement pulmonaires, constants d'après lui chez les animaux empoisonnés par introduction dans les veines d'une forte dose d'émétique, on avait attaché une grande importance à l'influence quasi spécifique du tartre stibié sur les organes respiratoires, disent que le fait n'est pas absolument exact. Ils admettent toutefois que, dans l'empoisonnement par l'émétique, on trouve, sinon toujours du moins très souvent, les poumons gorgés de sang, mais *au même titre que dans tous les autre empoisonnements du même groupe*, et qu'il n'y a pas lieu d'admettre ici d'action élective de l'émétique sur le poumon.

---

(1) Tardieu et Roussin rapportent aussi des observations de Blachez (*De la stéatose*, thèse d'agrégation de médecine, Paris, 1886), faites par Saïkowsky, de Moscou, qui a étudié comparativement l'action de l'antimoine et de l'arsenic sur le foie, et a vu que l'acide antimonique ne détermine que des dégénérescences peu accentuées, tandis que le perchlorure d'antimoine a une action très étendue à ce point de vue.

Le cerveau montre parfois un peu d'infiltration séreuse et de congestion des méninges.

Orfila [60] avait déjà noté les mêmes accidents : altération des poumons et du canal digestif, poumons de couleur orangée ou violacée, non crépitants, gorgés de sang, paraissant comme hépatisés en certains points, et semblables au parenchyme de la rate en d'autres endroits. Cet auteur signale que chez l'homme on a constaté l'existence de taches noirâtres, irrégulières, s'étendant plus ou moins dans le parenchyme de ces organes, avec hépatisation du tissu. Quant au canal digestif, rapporte-t-il, on a vu sa membrane muqueuse, depuis le cardia jusqu'à l'extrémité du rectum, rouge et fortement injectée; quelquefois, l'inflammation est beaucoup plus intense, montrant des taches ecchymosées irrégulières rouge cerise sur un fond rose violacé.

Dans certaines circonstances, aux dires d'Hoffmann, l'estomac serait gangrené.

Dans la relation d'un empoisonnement suivi de mort (observation recueillie par le Professeur Laveran), Tardieu [76] dit qu'à la nécropsie « le tube digestif est examiné avec le plus grand soin de la bouche à l'anus : quelques érosions de 3 millimètres de diamètre à la partie inférieure de l'œsophage; l'estomac est revenu sur lui-même, sa portion cardiaque présente une teinte rouge uniforme, reposant sur des arborisations veineuses finement dessinées par des colorations noirâtres. La portion pylorique présente une teinte brune uniforme. D'ailleurs, la muqueuse n'est pas ramollie, l'ongle en détache des lambeaux bien limités, il n'existe aucune ulcération apparente ».

Hugounenq encore, Ogier, Kohn-Abrest également, rappellent que, dans l'empoisonnement lent par l'antimoine, on trouve à l'autopsie, à côté des lésions banales (congestion des méninges, du cerveau, etc.), des lésions plus importantes : pustules de l'ecthyma stibié çà et là le long du tube digestif, accompagnées de rougeurs, ulcérations, extravasa-

tions sanguines à la surface de la muqueuse intestinale, foie hypertrophié, stéatosé, souvent des noyaux de congestion dans les poumons.

Observations personnelles.

Nous avons administré à plusieurs lapins des doses différentes d'émétique, et avons expérimenté les deux formes d'empoisonnement, aiguë et lente.

Chez tous les animaux, nos observations ont été conformes pour certains points à celles exposées précédemment : poumons pâles, présentant des taches gris noir, surtout aux bases; foie orangé, pâle, plutôt gros; rate également marbrée de taches noires, légèrement augmentée de volume; quelques petites plaques rouges le long du tube digestif, enfin, face interne de la peau tachetée de quelques vésicules d'ecthyma.

Le cerveau était normal, le cœur légèrement plus gros que chez le lapin normal; pas de dégénérescence graisseuse appréciable.

Chez un lapin, que nous avons soumis à un empoisonnement chronique, et auquel furent administrés, en 18 jours, 87 milligrammes d'antimoine métalloïdique (soit 24 cg. 09 d'émétique), nous avons constaté au bout de ce temps que l'animal perdait son poil, lequel avait également l'aspect hérissé; le lapin présentait une légère paralysie du train postérieur.

Mais nous avons à exposer un fait très important, observé dans l'empoisonnement aigu. Il s'agit d'ulcérations de l'estomac, fait que nous n'avons trouvé que très rarement mentionné jusqu'ici. Zunz précise bien en effet que, si l'action vomitive ne se produit pas (c'est le cas chez tous nos animaux mis en expérience), l'émétique peut déterminer le ramollissement épithélial, parfois une inflammation grave, et même des ulcérations de l'estomac..... », tandis qu'Orfila note, de son côté, « ..... dans certaines circonstances, aux dires d'Hoffmann, l'estomac est gangrené ».

Nous avons constaté cette lésion chez les trois animaux suivants :

lapin B (absorbé 1 cg. 5 d'antimoine);
lapin C (absorbé 3 cg. d'antimoine);
lapin E (absorbé 10 cg. d'antimoine),

l'antimoine étant donné en une seule fois, sous forme d'émétique, en nature, non dissous.

A l'autopsie, l'estomac laisse échapper son contenu par sa grande courbure. L'organe, enlevé et vidé, montre à sa face interne un enduit muqueux abondant; après lavage, nous voyons la partie perforée très amincie sur ses bords, lesquels paraissent comme dilacérés.

La tunique du gros intestin, enfin, est très fragile, de même que celle de l'intestin grêle, au point de se crever d'elle-même et de laisser échapper son contenu dès qu'on saisit l'organe ou qu'on le pose, même avec les plus grandes précautions.

Nous avons soumis l'estomac à l'examen de M. le Professeur Sabrazès, directeur du Laboratoire d'anatomie pathologique et de microscopie clinique à la Faculté. Voici les résultats de ces examens :

« Il y a une différence énorme entre un lapin normal et le lapin pathologique.

» La quasi-totalité de la muqueuse, les glandes, le chorion, ont été emportés par un processus de sphacèle. Il ne reste que quelques cellules essaimées, dissociées, des glandes de la muqueuse, et quelques culs-de-sac dans la partie perforée. Sur les bords, on retrouve l'état de la muqueuse normale; pas de thrombose vasculaire reconnaissable.

» Les parois glandulaires se sont effondrées au contact de la substance caustique, et même au pourtour de la perforation et sur la partie relativement épargnée; le dessin des tubes glandulaires n'est plus régulier, et beaucoup de cellules glandulaires sont à noyau pycnotique, et la tendance à l'état dissocié des cellules est très nette. »

Coloration éosine-orange-bleu de toluidine.

« La muqueuse est érodée. Les cellules de revêtement sont tombées. Les glandes ont leur paroi de soutènement effondrée en surface. Les cellules glandulaires, au lieu d'être cohérentes, apparaissent dissociées, sauf dans les culs-de-sac glandulaires profonds, où le processus est moins accentué.

» Le chorion présente quelques clivages, et la sous-muqueuse, les musculeuses, touchées par le toxique, ont une colorabilité moindre. »

L'ulcération ainsi produite doit être attribuée à l'action caustique, comme il résulte de l'examen ci-dessus. Il n'y a là, d'ailleurs, rien d'étonnant à priori, car l'émétique produit une irritation certaine des tissus, puisqu'on a utilisé les pommades à l'émétique pour produire de la révulsion. L'application directe de l'émétique sur la peau donne souvent naissance à un éruption pustuleuse. C'est d'ailleurs ainsi qu'on peut expliquer les accidents que nous avons rappelés dans le chapitre III de la deuxième partie.

D'après Satullo, rapporté par Zunz [83], il se forme de l'oxychlorure SbOCl dans l'estomac, lequel dépose en fines granulations sur la paroi gastrique; celles-ci font subir des modifications chimiques et physico-chimiques aux protéides de cette paroi, ce qui détermine l'excitation réflexe du centre vomitif par les voies nerveuses et les vomissements consécutifs.

L'action caustique de l'émétique sur la muqueuse stomacale que nous avons constatée, croyons-nous, le premier, a, nous semble-t-il, incontestablement une très grande importance.

CHAPITRE V

LOCALISATION DU TOXIQUE

Certains auteurs affirment que le foie retient la plus grande partie du poison. Hugounencq [39] s'exprime en particulier ainsi : « Comme la plupart des poisons métalliques, l'antimoine est retenu par le foie si la dose a été forte, c'est là qu'on en retrouve la majeure partie; s'il n'en reste que des traces, c'est encore dans le tissu hépatique qu'il faut les chercher. » Ogier, Kohn-Abrest, sont du même avis, et ajoutent qu'on trouve aussi le poison dans la rate et les reins, que les poumons n'en contiennent que des traces (excepté dans le cas d'intoxication par l'hydrogène antimonié).

Dans *un empoisonnement aigu* « *per os* », il est évident que la plus grande partie du toxique se retrouvera dans les organes digestifs, et peu dans le foie et les reins. Mais, si l'animal survit un peu longtemps, le passage se fait dans l'économie et la proportion relative peut fréquemment se trouver inversée. C'est ce qu'ont semblé montrer les expériences de Ciechanowski, qui a trouvé jusqu'à 1 milligramme de toxique pour 10 grammes de foie, et 8 milligrammes pour 10 grammes de rein chez un lapin ayant survécu 8 heures après avoir absorbé 100 milligrammes d'antimoine à l'état d'émétique.

S'il s'agit d'un *empoisonnement chronique*, la proportion de poison retrouvée dans le foie est augmentée et peut atteindre 5 milligrammes pour 10 grammes de viscère, même 8 mg. 3 au bout de 46 jours (Ogier, Kohn-Abrest). Au con-

traire, d'après ces mêmes auteurs, la quantité retrouvée dans les reins n'est pas sensiblement accrue. Enfin, dans l'empoisonnement chronique encore, on retrouve l'antimoine en petite quantité dans les poumons, le cœur, les muscles, et, après assez longtemps, dans le système nerveux central.

Pouchet [63] cependant, après différentes expériences sur le lapin et le chien, est d'un avis contraire en ce qui concerne le foie particulièrement.

Voici quelques-unes de ses observations :

— Un lapin de 1.095 grammes est intoxiqué par doses quotidiennes de 5 milligrammes d'émétique. Reçoit trente rations, soit, en totalité, 150 milligrammes d'émétique, représentant 54 milligrammes d'antimoine. Pouchet ne trouve ce métalloïde que dans l'appareil digestif, où il existe en quantité notable. La peau et les poils ne fournissent qu'un anneau à peine visible à l'appareil de Marsh.

— Un lapin de 1.620 grammes reçoit une dose quotidienne de 5 milligrammes d'émétique pendant 70 jours, soit 126 milligrammes d'antimoine. Mêmes résultats.

— Un lapin de 1.200 grammes reçoit 400 milligrammes d'émétique en 132 jours, soit 144 milligrammes d'antimoine Résultats identiques.

— Trois autres lapins absorbent en 215 jours 3 g. 650 d'émétique administré successivement aux doses de 5, 10, 50 et 100 milligrammes. L'empoisonnement se manifeste chez ces animaux par une augmentation de poids, de la parésie des membres postérieurs, ils perdent leurs poils, qui cependant restent brillants, la peau présente des plaques rouges et excoriées disséminées.

L'autopsie montre que les organes sont normaux, les matières contenues dans l'intestin sont dures et fortement concrétionnées. Les organes digestifs contiennent une quantité notable d'antimoine, tandis que les os, les reins, le foie, la peau et les poils, les muscles, ne donnent qu'un très faible

anneau; avec le cœur et les poumons, le résultat est douteux, négatif avec le cerveau.

Chez le chien, l'auteur a obtenu les mêmes résultats.

Enfin, Pouchet a constaté que si l'on administre en même temps de l'arsenic et de l'antimoine, la toxicité du premier paraît accrue, bien que la présence de l'arsenic ne modifie nullement la localisation de l'antimoine.

Tous ces résultats, souvent contradictoires, ne peuvent guère s'expliquer que par l'imperfection des techniques utilisées alors pour caractériser et doser l'antimoine. Et c'est l'idée directrice qui nous a incité à mettre une technique au point.

CHAPITRE VI

INTERPRETATION DE LA LOCALISATION DU POISON EN VUE DE DETERMINER LA DATE DE L'INTOXICATION

Il paraît très difficile d'interpréter avec exactitude les lésions observées que nous venons de rappeler. Comme certains auteurs ont pu le faire remarquer, l'apparition des troubles de la santé pourrait être, à la rigueur, un indice, mais il pourrait arriver que le criminel profitât d'un état de santé déficient pour mettre à l'exécution son dessein, car il aurait alors beaucoup de chances que son acte passât inaperçu.

Il est beaucoup plus important de s'attacher aux renseignements donnés par la dissémination du poison dans l'organisme. Ainsi Taylor, rapporté par Tardieu et Roussin [76], ayant examiné, de concert avec les Docteurs Edwards et Miller, les viscères des membres de la famille James, avait noté la dissémination d'une petite quantité de toxique dans tous les organes. Et Mac Lagan concluait avec raison, dans l'affaire Pritchard, qu'il était peu probable que le toxique eût été administré en une seule dose, par suite de l'absence d'inflammation dans la bouche, la gorge et le tube digestif, et de la répartition du poison dans toute l'économie; que, d'autre part, la présence d'antimoine dans le foie, le sang, les urines portait à admettre l'administration du poison peu de temps avant la mort, mais non le jour de la mort car alors il s'en serait trouvé dans l'estomac.

Nos expériences personnelles confirment bien ce point de vue : chez les lapins ayant subi l'intoxication aiguë, nous

avons bien trouvé une quantité importante de toxique dans l'estomac, ainsi que dans l'intestin; dans l'empoisonnement lent, le poison se trouvait disséminé dans d'autres organes, fait appuyé par les lois générales d'absorption des poisons, mais surtout dans le foie, qui en retient toujours une quantité notable, et les reins.

CHAPITRE VII

INDICES PERMETTANT DE SUPPOSER UN EMPOISONNEMENT PAR UN ANTIMONIAL

Nous avons déjà indiqué les principales manifestations de l'empoisonnement par les composés de ce métalloïde. Certains auteurs attachent de l'importance à la similitude de l'intoxication aiguë par l'antimoine avec celle qui est produite par l'arsenic et le cuivre, mais la saveur, la violence moindre des symptômes, la nature assez particulière mais non absolument spécifique de l'éruption, la terminaison non moins souvent funeste, tels seraient les meilleurs caractères différentiels qu'il serait possible d'invoquer, sans leur accorder toutefois une valeur absolue (Tardieu et Roussin).

Quant à l'empoisonnement lent, la certitude sera encore moindre (l'affaire Pritchard en est un exemple probant), d'autant plus que l'on devra se mettre particulièrement en garde contre la coexistence possible d'une affection des organes digestifs ou des poumons qui ne serait pas le fait de l'empoisonnement.

Il est donc de toute nécessité de conclure d'après les résultats de l'expertise chimique. Nous ne rappellerons pas les caractères permettant de préciser la présence de l'antimoine, mais nous croyons devoir insister sur le fait que presque toutes les combinaisons métalliques de l'antimoine, traitées par l'acide sulfurique concentré ou l'acide azotique, forment des composés complètement insolubles dans l'eau, même acidulée, et sur le fait très important que l'acide tartrique dissout très aisément les oxydes d'antimoine.

De même, en présence de ce dernier acide, les sels d'antimoine ne sont plus précipités par l'eau (l'oxyde d'antimoine précipite, par exemple, des solutions chlorhydriques quand, par addition d'eau, l'acidité, exprimée en ClH pur du milieu, devient inférieure à 6,2 p. 100 parties de liquide), cet acide formant un tartrate soluble (tartrate d'antimoine, ou, en présence d'un sel de potassium, tartrate double d'antimoine et de potassium).

En ce qui concerne l'interprétation de la découverte de l'antimoine dans les organes, en vue de déterminer s'il y a ou non empoisonnement criminel, les difficultés offertes sont très grandes, comme dans tout empoisonnement de ce genre. Il peut y avoir eu, en effet, dans certains cas, empoisonnement intentionnel ajouté à un usage thérapeutique de longue durée. Il semble bien qu'on doive s'attacher aux points suivants : l'ensemble des données habituellement requises dans les empoisonnements lents, la nature de la maladie initiale reconnue par l'autopsie, qui pourra encore en affirmer souvent la réalité, ou, au contraire, démontrer l'intégrité des organes en cause; les diverses raisons qui ont pu fonder l'emploi du médicament, enfin, les renseignements relatifs au mode d'administration, tous ces indices formant un tout qui conduira peut-être à une interprétation aussi près que possible de la vérité.

CHAPITRE VIII

DE LA DOSE TOXIQUE

La dose toxique est naturellement très imprécise, en raison même de l'action propre des sels d'antimoine solubles, qui, à des degrés divers il est vrai, possèdent tous une action vomitive.

Si nous prenons le type même de ces composés, l'émétique, nous comprenons de suite qu'une dose élevée pourra ne pas causer plus d'accidents qu'une dose plus faible, parce que les vomissements en élimineront d'eux-mêmes la plus grande part. Taylor [77] admet comme dose dangereuse 0 g. 10 à 0 g. 12; Ogier-Kohn-Abrest [59], 0 g. 50 à 1 gramme; Chapuis [16] s'exprime ainsi : « ... quoi qu'il en soit, nous pensons, et en cela nous sommes d'accord avec presque tous les physiologistes, que *la dose de cinq décigrammes* est suffisante pour tuer un adulte. Dans quelques cas spéciaux, affaiblissement de l'activité cardiaque... une dose moindre est susceptible de provoquer les mêmes accidents. »

Tardieu et Roussin [76] rapportent que le Professeur Laveran aurait observé un cas d'empoisonnement mortel, en quatre jours, avec 40 centigrammes d'émétique pris à raison de 10 centigrammes par jour, mais prétendent qu'il est beaucoup plus fréquent de voir se produire la mort après ingestion de 2 à 4 grammes et plus d'émétique; ils exposent aussi qu'on aurait constaté des empoisonnements non suivis de mort après absorption de 6 et même 15 grammes d'émétique. Ils concluent naturellement qu'il importe de tenir

compte de ces différences considérables et de se tenir dans une grande réserve quant à la dose d'émétique nécessaire pour donner la mort.

Ciechanowski [19] a reconnu que la dose mortelle pour le lapin est de 5 à 6 milligrammes pour 100 grammes d'animal, le poison étant introduit dans l'estomac.

Aux animaux que nous avons empoisonnés, nous avons administré une dose plus élevée, et, dans les cas aigus, au bout d'une vingtaine d'heures, l'animal n'était pas encore mort, bien que moribond il est vrai.

Nous avons reconnu, comme cet auteur, que le lapin supporte assez bien les doses faibles administrées quotidiennement, et nous pouvons admettre, avec lui, la limite qu'il indique, qui serait de 10 fois la dose mortelle après une durée d'empoisonnement de quatre à sept semaines.

Chez l'homme, nous avons déjà attiré l'attention sur la méthode d'accoutumance (méthode rasorienne), qui permet d'arriver à supporter des doses relativement élevées. On doit tenir compte cependant de l'état de certains sujets (pneumonie...), qui, aux dires d'Ogier-Kohn-Abrest, permettrait une tolérance particulière.

Les enfants manifestent, de leur côté, une sensibilité spéciale pour l'émétique. Tardieu et Roussin admettent que 5 centigrammes de ce sel et même moins peuvent causer la mort d'un enfant. Taylor est du même avis.

Quant aux antimoniaux insolubles, leur assimilation ne se fera que difficilement dans le tube digestif; ils seraient ainsi peu capables de produire un empoisonnement aigu, et Ogier-Kohn-Abrest avancent, à ce sujet, que « ... il est vraisemblable que nombre des empoisonnements aigus jadis attribués aux antimoniaux par les détracteurs de ces médicaments doivent être attribués à l'arsenic que contenaient des produits insuffisamment purifiés ».

CHAPITRE IX

ELIMINATION DE L'ANTIMOINE

I. — *Emétique ingéré « per os ».*

Elle se fait essentiellement par l'urine et les matières fécales avec prédominance notable pour la première.

Millon et Laveran [52] ont constaté une sorte d'intermittence dans l'élimination par le rein chez des malades qui avaient pris jusqu'à 30 centigrammes d'émétique. Il est donc important de retenir que la recherche de l'antimoine dans l'urine, toujours indispensable, ne permettra pas ainsi, en cas de résultat négatif, de conclure qu'il n'y a pas eu de composé antimonial absorbé.

Les vomissement, les évacuations alvines, contiennent toujours une quantité plus ou moins grande de toxique.

Morton [54] arrive aux mêmes conclusions, sans cependant noter l'intermittence signalée par Millon et Laveran dans l'élimination par l'urine. Cet auteur dit ainsi : « L'antimoine, quand il est ingéré même en très faibles doses, est très promptement éliminé en partie par les reins, et continue d'être ainsi éliminé constamment. »

Recherches personnelles.

Nous avons traité des lapins par l'émétique d'une part, et le mélange émétique + arséniate de sodium d'autre part, les sels étant donnés pulvérisés, non en solution, ajoutés

aux aliments. Nous avons déjà rendu compte précédemment des lésions observées à l'autopsie. Nous mentionnons donc ci-après uniquement les résultats de nos dosages, opérés avec la technique que nous avons décrite (formation du sulfure orangé, entraînement de ce dernier par un précipité de sulfate de baryum formé extemporanément, enfin comparaison avec une gamme-étalon).

Lapine A. — Poids, 2 kg. 520.

Empoisonnement aigu par administration en une seule fois de :

Arsenic, 5 milligrammes (sous forme d'arséniate de sodium);
Antimoine, 5 mg. 5 (sous forme d'émétique).

Le lendemain, l'animal ne paraît pas malade. Nous ajoutons à sa nourriture :

Arsenic métalloïdique, 25 milligrammes (arséniate de sodium);
Antimoine métalloïdique, 2 mg. 5 (émétique).

Au bout de 72 heures, le lapin, moribond, est sacrifié.

Nous avons eu soin de recueillir les urines et fèces au moyen du dispositif ci-après : l'animal était placé dans une cage ronde en treillage, le fond étant également constitué d'une plaque de treillage rigide à mailles assez larges, de façon que les matières puissent passer au-travers pour tomber au-dessous sur un tamis assez fin pour les retenir; les urines traversaient ce double fond et étaient recueillies, au moyen d'un entonnoir, dans un bocal gradué.

Résultat des dosages. — La méthode de destruction employée est la méthode nitrosulfurique de Denigès. Nous ne l'exposerons pas, conseillant de se reporter à l'ouvrage de l'auteur, mais nous nous permettrons d'observer qu'il n'est pas indispensable d'employer le permanganate de potassium comme catalyseur dans la première phase de l'opération. Nous avons pu le supprimer sans inconvénients.

L'animal a absorbé en tout :

Arsenic, 30 milligrammes;

Antimoine, 8 milligrammes.

Retrouvé :

ORGANE ou TISSU	POIDS de L'ORGANE	TENEUR de chaque ORGANE en antimoine	ANTIMOINE CALCULÉ pour 100 g. de tissu ou organe
	en g.	en mg.	en mg.
Foie	70	1,89	2,70
Reins	22	0,65	2,95
Poumons	19	0	0
Intestins pleins	350	0,90	0,26
Estomac plein	100	0,95	0,95
Rate	2,50	Traces non dosables	»
Peau + poils (prise d'essai)	40	0	0
Fèces	50	0,15	0,30
Urines	500 cm³	0,30	0,03

Lapin B. — Poids, 2 kg. 800.

Absorbé en 24 heures :

Arsenic, 10 milligrammes;

Antimoine, 15 milligrammes,

et se trouve moribond au moment où on le sacrifie (estomac ulcéré).

Retrouvé :

ORGANE ou TISSU	POIDS de L'ORGANE	TENEUR de chaque ORGANE en antimoine	ANTIMOINE CALCULÉ pour 100 g. d'organe
	en g.	en mg.	en mg.
Foie	80	2,70	3,37
Reins	20	0,84	4,2
Poumons	25	Traces non dosables	»
Intestins	210	0,40	0,19
Estomac	28	0,65	2,32
Rate	2,10	Traces non dosables	»
Peau + poils (prise d'essai)	30	0	0
Fèces	63	0,80	1,27
Urines	230	1,67	0,72

Lapin C. — 2 kg. 450.

Absorbé en 24 heures : Antimoine métalloïdique, 3 cg. (émétique).

Mort au bout de 24 heures (estomac ulcéré).

Retrouvé :

ORGANE ou TISSU	POIDS de L'ORGANE	TENEUR de chaque ORGANE en antimoine	ANTIMOINE CALCULÉ pour 100 g. d'organe
	en g.	en mg.	en mg.
Foie	68	7,40	10,88
Reins	18	2,16	12
Poumons	20	Traces non dosables	»
Intestins	150	0,50	0,33
Estomac	soumis à l'examen histologique		
Cœur	9	0	0
Cerveau	12	(?) douteux	»
Rate	2,4	Traces non dosables	»
Peau + poils (prise d'essai)	30	0	0
Contenu stomacal	100	10,02	10,02
Fèces	30	0,63	2,10
Urines	150	0,90	0,60

Lapin D. — Poids, 2 kg. 250.

Empoisonnement chronique. A reçu, exprimé en antimoine métalloïdique, 87 milligrammes sous forme d'émétique pendant la période allant du 25 mai au 15 juin (commencé à 1 milligramme; terminé à 30 milligrammes).

L'animal, à cette date, n'était pas sensiblement modifié quant à son aspect général. Sacrifiée, renfermait 8 fœtus vivants. L'empoisonnement lent par l'émétique n'a donc pas provoqué l'avortement.

Retrouvé :

ORGANE	POIDS de L'ORGANE	TENEUR de chaque ORGANE en antimoine	ANTIMOINE CALCULÉ pour 100 g. d'organe
	en g.	en mg.	en mg.
Foie	52	15,25	29,30
Reins	14	2,10	15
Poumons	18	Traces non dosables	»
Intestins	145	0,88	0,60
Estomac	25	1,04	4,16
Cœur	8,50	0	0
Cerveau	10	Traces non dosables	»
Rate	2		»
Peau + poils (prise d'essai).	30	0	0
Contenu stomacal	105	0,90	0,85
8 fœtus	10	2,10	5,25
Utérus et annexes	90	1,24	1,37

Lapin F. — Poids, 2 kg. 400.

Empoisonnement lent.

L'animal absorbe en 7 jours 45 milligrammes d'antimoine dans une nourriture composée uniquement de verdure; il paraît très malade le quatrième jour, est couché, le poil hérissé, puis il se remet peu à peu. Au moment où on le sacrifie, il a maigri (perte de poids : 200 grammes). Estomac légèrement aminci au niveau de la grande courbure, vaisseaux légèrement saillants à l'extérieur de cet organe. Les poumons sont très pâles, avec des plaques noires.

Retrouvé :

ORGANE	POIDS de L'ORGANE	TENEUR en SB de chaque ORGANE	ANTIMOINE CALCULÉ pour 100 g. l'organe
	en g.	en mg.	en mg.
Foie	75	8,40	11,2
Reins	14	1,52	10,8
Poumons	15	Traces non dosables	»
Intestins	150	0,38	0,25
Estomac	32	0,47	1,46
Cœur	14	0	0
Cerveau	13	Douteux	»
Rate	2,20	Traces non dosables	»
Peau + poils (prise d'essai)	50	0	0
Contenu stomacal	120	0,22	0,18

Lapin E. — Poids, 2 kg. 600.

Absorbe en une seule fois 10 centigrammes d'antimoine métalloïdique sous forme d'émétique en poudre. L'animal paraît très malade le lendemain, ses poils sont hérissés, il présente de la paralysie du train postérieur. 20 heures après l'administration du poison, il est moribond. On le sacrifie.

Son estomac présente une ulcération moins importante que les lapinc B et C, mais large comme une pièce de monnaie; le contenu stomacal est très visqueux; la tunique intestinale est très fragile et cède au moindre toucher.

Retrouvé :

ORGANE	POIDS de L'ORGANE	SB dans chaque ORGANE	SB CALCULÉ pour 100 g d'organe
	en g.	en mg.	en mg.
Foie	85	10,74	12,63
Reins	20	3,95	19,75
Poumons	27	0	0
Intestins	190	0,62	0,32
Estomac	28	0,98	3,50
Cœur	12	0	0
Cerveau	14,20	0	0
Rate	2,70	Traces non dosables	»
Peau + poils	50	0	0
Contenu stomacal	110	25,08	22,80
Urines	250	2,60	1,04
Fèces	30	0,80	2,66

De ces résultats, nous pouvons conclure que, dans l'intoxication aiguë, l'animal ayant peu éliminé de poison par l'urine, eu égard à la quantité administrée chez le lapin *qui n'a pas vomi*, la proportion d'antimoine retrouvé pour 100 est plus importante dans le rein que dans le foie.

Dans l'empoisonnement chronique, la proportion d'antimoine pour 100 est plus forte dans le foie que dans le rein.

Dans le cas de la lapine gravide, le poison a été trouvé dans le fœtus et dans l'utérus. Il est à noter que, dans l'empoisonnement chronique, l'administration du poison n'a pas provoqué l'avortement.

Nous n'avons pas trouvé d'antimoine dans le cerveau, ni dans le cœur, ni dans la peau et les poils.

Les animaux n'ont pas diminué ni augmenté de poids, excepté le lapin F. Chez ce dernier également, il semblerait que la nourriture exclusivement constituée de verdure ait eu une action favorable.

II. — *Antimoine administré en injection.*

Certains auteurs se sont attachés à l'élimination de l'antimoine administré sous cette forme.

Brahmachari, Saroda Charan Chaudhury, Judhistir Das et Parimal Bikash Sen [12] ont étudié ainsi l'élimination d'une part d'un antimonial pentavalent, l'ureastibamine, d'autre part celle d'un trivalent, l'émétique. Ils sont arrivés à la conclusion que les antimoniaux pentavalents se convertissent dans l'organisme en trivalents, ce qu'ils illustrent ainsi :

Dans les premières 24 heures qui suivent l'injection du composé pentavalent, ce dernier est éliminé directement sous cette forme et rapidement, puis il subit dans l'organisme une réduction qui l'amène à l'état trivalent et son excrétion diminue alors. Nous verrons plus loin quelle peut être, au point de vue thérapeutique, la déduction que l'on pourrait tirer de ce fait.

De même, les auteurs ont observé que l'élimination de l'antimoine par les fèces, après injection intraveineuse d'émétique ou d'un antimonial pentavalent, est plutôt irrégulière et bien moindre relativement que la quantité éliminée par l'urine.

Plus récemment, Leulier, Juvin et Tête [45] ont suivi l'élimination d'un composé antimonié, le dérivé stibié du thiopropanolsulfonate de sodium, injecté au cobaye. Ils ont observé la vitesse suivante d'excrétion par l'urine :

Cobaye de 660 grammes.

— Antimoine injecté en mg. : 15;
urines, après 5 h. 30, en cm³ : 28.
— Antimoine trouvé en mg. : 4,2;
urines, après 8 h. 30, en cm³ : 13.
— Antimoine en mg. : 0,4;
urines, après 32 h. 30 : 33 cm³.

— Antimoine en mg. : 1,2;

urines précédant la mort survenue pendant la nuit . 10 cm³.

— Antimoine trouvée : traces.

Pendant ce temps, l'animal avait produit 12 grammes de fèces renfermant 2 milligrammes de Sb.

ELIMINATION TOTALE.

POIDS DU COBAYE	ANTIMOINE INJECTÉ	DURÉE de L'EXPÉRIENCE	URINES		FÈCES	
			URINES	ANTIMOINE TROUVÉ	FÈCES	ANTIMOINE TROUVÉ
en g.	en mg.	en heures	en cm³	en mg.	en g.	en mg.
1... 290	15,3	18 (mort)	17	9,09	5,6	0,33
2... 470	7,25	24 (mort)	24	3,33	0	0
3... 610	7,50	18 (mort)	5(vess.)	0,20	3,74	0,40
4... 800	7,50	42 (sacr.)	130	2,47	6	0,50
5... 810	15	47 (id.)	118	3,50	20	2,14
6... 650	15	49 (id.)	54	2,50	10	2,50
7... 520	15	53 (id.)	150	6,12	17	1,20
8... 560	15	54 (id.)	235	3,29	7	0,80
9... 850	15	18 (mort)	48	4,50	12	1,20

POIDS DU COBAYE	ANTIMOINE INJECTÉ	FOIE			REINS		
		POIDS DU FOIE	ANTIMOINE TROUVÉ	ANTIMOINE CALCULÉ pour 100 gr. de foie	POIDS DES REINS	ANTIMOINE TROUVÉ	ANTIMOINE CALCULÉ pour 100 gr de reins
en g.	en mg.	en g.	en mg.	en mg	en g.	en mg.	en mg
1.. 470	31	27,77	10,08	36,30	5,64	1,20	21,27
2.. 290	15,30	14,55	0,50	3,43	3,35	0,90	26,86
3.. 470	7,25	21,65	0,54	2,49	3,30	0,22	6,66
4.. 610	7,50	22,05	5,46	24,48	4,42	traces	»
5.. 800	7,50	34,22	0,86	2,51	6,55	0,35	5,34
6.. 810	15	27,55	0,82	2,97	7,10	0,35	4,92
7.. 650	15	39,45	1,10	2,78	5,65	0,40	7,07
8.. 520	15	17,80	0,50	2,80	4,80	0,25	5,20
9.. 560	15	19,50	0,71	3,64	4,80	traces	»
10. 850	15	16,75	6,50	38,80	5,00	0,50	10

Les auteurs concluent :

« De l'examen de ces chiffres, il résulte :

» 1° L'élimination du dérivé antimonié étudié est très rapide, et se produit surtout par les urines et, en partie moins importante, par les fèces.

» 2° Quand les animaux meurent sans avoir uriné, on retrouve des quantités importantes de métalloïde dans le foie (cobayes 1 et 4); il peut en être de même avec une élimination urinaire normale, quand l'animal meurt rapidement (cobaye 10).

» 3° Les quantités d'antimoine retrouvées sont généralement plus considérables dans le foie que dans les reins, mais les quantités pour 100 d'organes frais sont plus élevées dans le rein que dans le foie, sauf pour les cas 1, 4 et 10, signalés plus haut. »

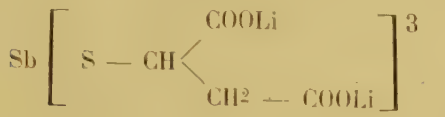
Mlle Julliard [40], dans sa thèse, a attiré l'attention sur l'action de l'antimoine sur les surrénales. Elle employait en injections le dérivé stibié du thiopropanolsulfonate de sodium, et s'exprime ainsi dans son travail : « ..... dans tous ces cas d'intoxication massive, les surrénales présentent des hémorragies dans la réticulée et la médullaire, de l'hyperhémie dans la fasciculée, et parfois la couche des spongiocytes est très altérée, dissociée, contenant des éléments à grosses vacuoles, dont beaucoup paraissent en état d'autolyse..... » Et l'auteur ajoute plus loin : « Les surrénales, qui sont tellement à l'ordre du jour, retiennent notre attention. Leur richesse en lipides... aurait-elle aussi un rôle antitoxique en bloquant certains poisons particulièrement attirés par la graisse ? »

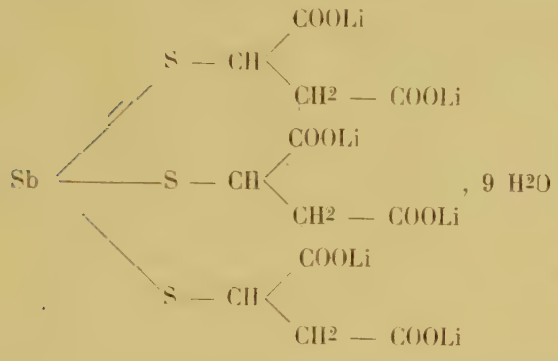
Quelques résultats obtenus chez l'homme après injection d'un composé organique de l'antimoine, l'antimoniothiomalate de lithium (Anthiomaline Poulenc).

Nous avons eu incidemment à étudier le rythme d'élimination du métalloïde chez deux malades soumis à un traitement

par l'antimoniothiomalate de lithium (Anthiomaline Poulenc), dans lequel l'antimoine est trivalent.

Ce sel correspond à la formule :





Il titre environ 16 p. 100 d'antimoine métalloïdique. Il est délivré en boîtes de 10 ampoules de 1 ou 2 cm³ d'une solution à 6 p. 100 de ce sel; 1 cm³ contient 6 centigrammes d'anthiomaline, correspondant à environ 1 centigramme d'antimoine.

Indications thérapeutiques de l'anthiomaline.

Son emploi a été reconnu très utile dans les affections suivantes : syphilis (tabes-syphilis résistantes...), maladie du sommeil, sclérose en plaques, filariose, granulome vénérien. mais ses indications majeures sont, d'après ses auteurs, celles-ci :

Maladie de Nicolas-Favre, au sujet de laquelle plusieurs communications importantes ont été faites relativement à ce mode de traitement par MM. Sézary et Facquet [74], Sézary et Bolgert [72], Sézary, Bolgert et Joseph [73], Durel [27], ainsi qu'une thèse très documentée de Mlle Laurens [44].

Rétrécissements inflammatoires du rectum (dus vraisemblablement à l'injection par l'ultra-virus lymphogranulomateux).

Feigenbaum [30], en pratique un traitement mixte : anthiomaline associée à des solutions de Lugol ou au salicylate de sodium et a obtenu des améliorations notables.

Leishmanioses [2, 26, 43, 79], surtout viscérales : kalazar indien, méditerranéen. La facilité de l'utiliser chez l'enfant lui donne un intérêt tout particulier [35].

Bilharzioses [5, 53, 70], les résultats obtenus semblent bien supérieurs, dans la majorité des cas, à ceux qui sont obtenus avec les autres composés de l'antimoine.

Granulome vénérien, efficacité certaine, observée par Carboni et Maudet [13].

Essais personnels sur le rythme d'élimination.

A la suite du traitement subi personnellement par un de nos camarades, le Docteur R... [70], nous eûmes à suivre le rythme d'élimination de l'antimoine. En voici les résultats :

Première piqûre : 24 mai, 20 heures.

Anthiomaline, 6 cg., soit 1 cg. d'antimoine.

Urines recueillies :

25 mai, 2 heures :

Volume, 350 cm³;
Sb trouvé, 0 mg. 02.

sur 40 cm³ de liquide de destruction, soit 0 mg. 175 pour les 350 cm³ d'urine.

25 mai, 8 heures :

Volume, 330 cm³;
Sb trouvé, 0 mg. 33.

25 mai, 11 heures :

Volume, 130 cm³;
Sb trouvé, 0 mg. 26.

25 mai, 17 heures :

Volume, 250 cm³;
Sb trouvé, 0 mg. 125.

26 mai, urines de 24 heures :

Volume, 1.640 cm³;
Sb trouvé, 0 mg. 82.

27 mai, urines de 24 heures :

Volume, 1.200 cm³;
Sb trouvé, 0 mg. 60.

Deuxième piqûre : 28 mai, 19 heures. Anthiomaline, 12 cg., soit 2 cg. d'antimoine.

Urines premières 24 heures :

Volume, 1.100 cm³;
Sb trouvé, 2 mg. 20.

Urines deuxièmes 24 heures après :

Volume, 1.200 cm³;
Sb trouvé, 1 mg. 80.

Troisième piqûre : 31 mai, 12 cg. d'Anthiomaline.

Urines premières 24 heures :

Volume, 1.000 cm³;
Sb trouvé, 3 mg.

Urines deuxièmes 24 heures :

Volume, 950 cm³;
Sb trouvé, 2 mg. 37.

Urines troisièmes 24 heures :

Volume, 1.200 cm³;
Sb trouvé, 2 mg. 10.

Urines quatrièmes 24 heures :

Volume, 1.320 cm³;
Sb trouvé, 1 mg. 98.

Quatrième piqûre : 5 juin, 12 cg. d'Anthiomaline.

Urines premières 24 heures :

Volume, 1.100 cm³;
Sb trouvé, 3 mg. 30.

Urines deuxièmes 24 heures :

Volume, 1.200 cm³;
Sb trouvé, 3 mg.

Cinquième piqûre : 7 juin, 12 cg. Anthiomaline.

Urines premières 24 heures :

Volume, 1.000 cm³;
Sb trouvé, 4 mg. 50.

Urines deuxièmes 24 heures :

Volume, 1.250 cm³;
Sb trouvé, 4 mg.

Urines troisièmes 24 heures :

Volume, 900 cm³;
Sb trouvé, 3 mg. 90.

Urines quatrièmes 24 heures :

Volume, 1.100 cm³;
Sb trouvé, 3 mg. 30.

Urines cinquièmes 24 heures :

Volume, 1.300 cm³;
Sb trouvé, 2 mg. 60.

Urines sixièmes 24 heures :

Volume, 950 cm³;
Sb trouvé, 2 mg. 37.

Urines septième jour :

Volume, 1.100 cm³;
Sb trouvé, 2 mg. 20.

Urines huitième jour :

Volume, 1.000 cm³;
Sb trouvé, 2 mg.

Urines neuvième jour :

Volume, 1.200 cm³;
Sb trouvé, 1 mg. 80.

Urines dixième jour :

Volume, 900 cm³;
Sb trouvé, 1 mg. 35.

Urines onzième jour :

Volume, 1.000 cm³;
Sb trouvé, 1 mg.

Urines douzième jour :

Volume, 1.200 cm³;
Sb trouvé, 0 mg. 60.

Urines treizième jour :

Volume, 950 cm³;
Sb trouvé, 0 mg. 47.

A partir du quatorzième jour, non dosable
Total d'antimoine injecté, 90 mg.
Total d'antimoine retrouvé, 52 mg. 40.

Malade X. — Hôpital Saint-André, service du Professeur Bonnin.

Première piqûre : 0 cm³ 5 de solution d'Anthiomaline, soit 3 cg. de sel, correspondant à 5 milligrammes d'antimoine.

Urines :

Premières 6 heures, Sb trouvé, 0 mg. 07;
Deuxièmes 6 heures, 0 mg. 12;
3 heures après, 0 mg. 09;
9 heures après, 0 mg. 06;
Deuxièmes 24 heures, 0 mg. 36.

Deuxième piqûre : 1 cg. d'antimoine (6 cg. Anthiomaline).

Urines :

Premières 24 heures, Sb trouvé, 1 mg. 10;
Deuxièmes 24 heures, Sb trouvé, 0 mg. 72.

Troisième piqûre : 1 cg. antimoine (6 cg. Anthiomaline).

Urines :

Premières 24 heures, Sb trouvé, 1 mg. 65;
Deuxièmes 24 heures, Sb trouvé, 0 mg. 84.

Conclusions.

Nous ne pouvons apporter de conclusion ferme sur le rythme d'élimination de l'antimoine dans l'emploi de l'Anthiomaline, nos essais n'ayant porté que sur deux sujets. Le premier, d'autre part, avait déjà subi plusieurs traitements par différents composés stibiés (Stybénil, émétique, fouadine), et ce fait peut avoir eu quelque influence sur le rythme lui-même d'élimination. Le second sujet n'a pu être suivi que jusqu'à la troisième piqûre.

L'étude serait donc à reprendre. Néanmoins, il semble que le rythme d'élimination soit conforme à ce qui a été exposé par Brahmachari, Saroda Charan Chaudhury, Judhistir Das et Parimal Bikash Sen, à savoir que les composés trivalents d'antimoine sont éliminés plus lentement que les composés pentavalents. Il semble que ce retard par rapport aux composés pentavalents (uréostibamine en particulier, dont

30 p. 100 de la quantité injectée sont éliminés dans les premières 24 heures, en regard de 9 p. 100 seulement pour l'Anthiomaline), offre quelque avantage quant à l'action parasiticide, qui peut être ainsi plus efficace. Il serait à étudier ce qu'on pourrait attendre du fait d'espacer les piqûres plus que ne l'indique le promoteur de l'Anthiomaline, afin d'éviter les inconvénients de l'accumulation.

CONCLUSIONS

Le but de ce travail sur la toxicologie de l'antimoine a été de grouper l'ensemble des connaissances qui intéressent le pharmacien, le toxicologue et le médecin légiste, tout en essayant d'y apporter une contribution personnelle.

I. — Nous avons rappelé les principaux caractères chimiques de l'antimoine et de ses composés, en nous efforçant de rester dans le cadre de l'analyse toxicologique.

II. — Nous avons fait une critique des différents procédés de dosage de l'antimoine applicables à une recherche toxicologique; nous avons montré en particulier que l'appareil de Marsh et la technique de Naquet, cependant précieux à d'autres points de vue, ne peuvent être employés au dosage du métalloïde, parce qu'une partie de l'hydrogène antimonié se décompose dans le générateur même.

Nous avons indiqué une technique personnelle, qui nous a donné de bons résultats pour doser de faibles quantités d'antimoine.

III. — La toxicologie même des composés du métalloïde nous a ensuite retenu.

Nous avons successivement exposé :

1° Les symptômes et la marche de l'empoisonnement dans l'intoxication aiguë et dans l'intoxication lente.

Ces symptômes sont très infidèles dans ce dernier cas, pouvant passer pour des phénomènes de troubles digestifs graves avec anémie accusée; ils ne permettent pas de conclure.

2° Les lésions susceptibles d'être observées sont très variables; des échecs fréquents ont été constatés, l'affaire Pritchard en est une preuve.

Lorsqu'on en rencontre, elles portent sur les organes digestifs surtout.

Nous avons montré que l'émétique ingéré à haute dose par le lapin, qui n'a pas vomi, a provoqué une ulcération grave de la paroi de l'estomac; ce fait ne nous paraît pas avoir encore été signalé.

L'administration chronique d'émétique n'a pas entraîné l'avortement d'une lapine, qui portait huit fœtus vivants après dix-sept jours de traitement par ce composé stibié.

3° Dans l'empoisonnement aigu, l'antimoine se retrouve dans l'estomac, l'intestin, le foie, les reins; on ne trouve rien dans les autres organes.

Dans l'empoisonnement lent, le métalloïde se retrouve un peu dans toute l'économie; nous n'en avons cependant rencontré ni dans la peau et les poils, ni dans le cerveau, ni dans le cœur.

Le poids des animaux reste généralement sans modification.

Dans l'intoxication aiguë, la proportion d'antimoine retrouvée pour 100 grammes d'organe est plus importante dans le rein que dans le foie, du fait, pensons-nous, de l'élimination rapide et massive.

Au contraire, dans l'empoisonnement lent, la proportion est plus élevée dans le foie que dans le rein.

Le poison se retrouve chez le fœtus.

4° L'élimination du toxique se fait surtout par les urines, moins par les fèces; peut-être, aux dires de certains auteurs une partie disparaît-elle sous forme de composés volatils, qui seraient éliminés par les produits de la respiration ?

Dans l'administration par injection, les composés de l'antimoine pentavalents paraissent éliminés en grande partie (40 à 50 p. 100) dans les premières vingt-quatre heures, puis

subiraient une réduction à l'état de composés trivalents, et, sous cet état, ne s'élimineraient alors que lentement.

5° La dose toxique d'émétique est très difficile à déterminer, le poison provoquant lui-même son évacuation. Elle paraît être de 0 g. 50 à 1 gramme chez l'homme.

6° Enfin, nous avons indiqué les signes qui pourraient permettre de supposer un empoisonnement par l'antimoine et donné la marche qui nous paraît la meilleure quand on veut, dans une expertise, rechercher, caractériser et doser l'antimoine.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
M. CREYX.

Vu : *Le Doyen,*
Pierre MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 10 juin 1937.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson (C.) et Broc. — Note sur un cas de kala-azar traité par le néo-stibosan et guéri. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 19, 1930, p. 332.
2. Augier et Faure-Brac. — Recherches sur l'action de l'antimoniothiomalate de lithium dans la leishmaniose canine. *Rev. path. comparée et d'hyg. générale*, n° 465, juin 1935.
3. Barthe. — Toxicologie chimique. Vigot, Paris, 1918.
5. Bernard. — Le traitement de la bilharziose vésicale. *Arch. méd.-pharm. militaires*, juin 1928, 939 à 945.
6. Bertiaux. — Dosage rapide de l'antimoine dans le plomb antimonieux. *Journ. ph. et ch.*, 1921, p. 114.
7. Blachez. — De la stéatose. Thèse agrég. médecine. Paris, 1866.
8. Bonnin. — Discussion à propos du rapport de M. La Barre. Union thérapeutique, 10 oct. 1935.
9. Bouvet. — Histoire de la pharmacie en France. Editions Occitania, Paris, 1936.
10. Brahmachari. — Méthode d'examen chimique des viscères pour la détection de l'antimoine, *in* « Chemotherapy of antimonial compounds in kala-azar infection », part. III. *Indian Journ. of med. research*, 1924, p. 196.
11. Brahmachari, Judhistir Das et Parimal Bikash Sen. — Idem, part. VII : Estimation de petites quantités d'antimoine en présence de matières organiques. *Indian Journ. of med. research*, 1924, p. 417.
12. Brahmachari, Saroda Charan Chaudiéry, Judhistir Das et Parimal Bikash Sen. — Idem, part. VIII : Etudes quantitatives sur l'excrétion de l'antimoine (émétique et uréastibamine). *Indian Journ. of med. research*, 1924, p. 829.

13. Carboni et Maudet. — Sur un cas de granulome tropical. *Bull. Soc. pathol. exot.*, n° 7; p. 665, 1935.

14. Cassoute, Giroud et Trabuc. — Un nouveau cas de kala-azar autochtone de l'adulte. Guérison par le traitement stibié. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 48, 1070, juill. 1932.

15. Causse. — Dosage volumétrique de l'antimoine. *C. R. Ac. sc.*, 20 déc. 1897, p. 1100.

16. Chapuis. — Précis de toxicologie. Paris, Baillière, 1897.

17. Chataigner. — Dosage de petites quantités d'antimoine. *Bull. Soc. pharm. de Bordeaux*, t. LVIII, 1920, 166; *Journ. ph. et ch.*, 1921, 26.

18. Chevallier (P.). — Essai de traitement de la maladie de Hodgkin par les injections d'antimoine. *Sem. des hôp.*, Paris, 7, 252, juin 1931.

19. Ciechanowski. — Répartition de l'antimoine dans les organes. *Ann. hyg.*, 8, 1898, t. 40, 127.

20. Cloetta. — Recherches sur la rétention des préparations d'antimoine dans le corps et l'accoutumance à celles-ci. *Arch. f. exper. pathol. und pharm.*, année 1911, 64, 352; année 1911, 54.

21. Couillaud. — Dosage de l'antimoine dans les liquides de destruction. *Bull. Soc. pharm. de Bordeaux*, IV, 1935.

23. Denigès. — Recherche et dosage de traces d'antimoine en présence de fortes doses d'arsenic. *C. R. Ac. sc.*, 28 oct. 1901.

24. Denigès, Chelle et Labat. — Précis de chimie analytique. Maloine, édit., Paris, t. I, 1930.

25. Draggendorff. — Manuel de toxicologie. Savy, Paris, 1873.

26. Dubois. — Traitement de l'infection expérimentale à *Trypanosoma congolense* par le Bayer 205 et l'émétique. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, II, mars 1931.

27. Durel. — La maladie de Nicolas et Favre. *L'hyg. soc.*, 25 févr 1935.

28. Durel et Tissier (Mlle). — Sur l'élimination de l'anthiomaline *Soc. méd. et hyg. trop.*, 23 mai 1935.

29. Fabre. — Leçons de toxicologie. Hermann, édit., Paris, 1935, p. 66.

30. Feigenbaum. — Contribution à l'étude de l'étiologie et du traitement chimiothérapique des rectites sténosantes et des rétrécissements inflammatoires du rectum. Thèse méd., Paris, 1935.

31. Félizet (G.). — De l'action toxique du tartre stibié, procès du docteur Pritchard. *Arch. gén. de méd.*, 1865, vol. II, 6e série.

32. Fonzes-Diacon. — Précis de toxicologie. 1930, Maloine, Paris.

33. *Formulaire pharmaceutique du Service de santé militaire.* Imprimerie nationale, Paris, 1930.

34. Fréséniüs. — Analyse quantitative. Masson, édit., Paris, 1897, p. 311 et 544.

35. Giraux et Coulange. — Le traitement du kala-azar chez l'enfant. *Presse médicale*, 42, 178, févr. 1932.

36. Grimm. — *Arch. fur d. gesam. physiol.*, 1871, 184.

37. Haine. — Traitement du kala-azar autochtone par les nouveaux composés de l'antimoine. *Marseille médical*, 1935, nos 23 et 24; thèse méd. Marseille, 1934.

38. Hanus. — Dosage volumétrique du sulfure d'antimoine. *Pharm. Zeitung*, 1898, p. 88.

39. Hugounenco. — Traité des poisons. Masson, édit., Paris, 1891.

40. Julliard (Mlle). — Contribution à l'étude pharmacodynamique des dérivés métalliques du thiopropanolsulfonate de sodium. Thèse pharm. Lyon, 1931.

41. Kessler. — *Poggend. Ann.*, t. CXIII, p. 145.

42. Kleinmann et Simonowitsch. — Recherches expérimentales sur l'acte vomitoire. *Arch. fur d. gesam. physiol.*, 5, 280, 1872.

43. Launoy et Ancelot. — Sur le pouvoir infectant après différents traitements de sang de souris infecté par trypanosoma congolense. *C. R. Soc. biol.*, t. CXVIII, n° 4, 1935, p. 328.

44. Laurens (Mlle). — Le traitement de la maladie de Nicolas et Favre par l'antimoine-III thiomalate de lithium (anthiomaline). Thèse méd. Paris, 1935.

45. Leulier, Juvin et Tête. — Recherches sur le dérivé antimonié du thiopropanolsulfonate de sodium. *Journ. ph. et ch.*, juin 1932, p. 593.

46. Levent (R.). — Le renouveau de l'antimoine. *Gazette des hôp.*, n° 59, 24 juill. 1935.

47. Lévy Valensi. — La guerre de l'antimoine. *Paris médical*, mai 1931.

48. Lewin et Pouchet. — Traité de toxicologie. Doin, édit., Paris, 1903.

49. Lumière (O.). — Emploi des thiodérivés de l'antimoine en thérapeutique. *Bull. des sc. pharm.*, 41, 129, mars 1934.

50. Lumière (A.). — Emploi des thiodérivés de l'antimoine en thérapeutique. *L'Avenir médical*, janv. 1935.

51. Meidinger. — La bilharziose dans la région de Bou-Denib. *Arch. méd. pharm. milit.*, 1re sem., 1931.

52. Millon et Laveran. — Permanence de l'antimoine dans les organes vivants. *Ann. hyg.*, 1845, t. XXXVI, 221.

— Note sur l'absorption de l'émétique de l'antimoine par les urines. *C. R. Ac. sc.*, 21, 637, 1845.

53. Montestruc. — Evénements épidémiologiques et bactériologiques, bilharziose. *Bull. sc. méd. de la Martinique*, 1er sem. 1935.

54. Morton. — Note sur l'élimination de l'antimoine du système humain. *The Amer. Journ. of med. sc.*, 1879, 1, 89.

55. Moustardier. — L'ulcère phagédénique des pays chauds et son traitement par l'émétique. *Bull. Soc. pathol. exot.*, 25, 339, 1932.

56. Muller. — Sur le dosage du plomb et de l'antimoine à l'état de sulfure. *Ann. chim. analyt.*, 1905, 48.

57. Naquet. — Précis de chimie légale. Paris, Savy, 1873.

59. Ogier, Kohn-Abrest. — Chimie toxicologique. Doin, édit., Paris, 1924.

60. Orfila. — Traité de toxicologie. Paris, Crochard, 1843.

61. Piloty et Stock. — Séparation quantitative de l'arsenic et de l'antimoine. *Bull. Assoc. belge des chim.*, août-sept. 1897, p. 166.

62. Pluchon. — Etude sur la séparation et le dosage volumétrique de l'arsenic. Thèse pharm. Marseille, 1936.

63. Pouchet. — Localisation et dissémination de l'antimoine dans l'organisme. *C. R. Ac. sc.*, 30 sept. 1901.

— Note sur la dissémination et la localisation de l'antimoine dans l'organisme. *Ann. hyg. publ. et méd. lég.*, 1901, p. 412.

64. Policard-Coucomont. — Détection histospectographique de l'antimoine dans les organes après traitement antimonié. *Soc. biol.*, n° 37, 1933.

65. Rabuteau. — Eléments de toxicologie et de médecine légale. Paris, 1873.

66. Raybaud. — Quelques nouveaux sels d'antimoine. *Marseille médical*, 15 oct. 1935.

67. Raynaud (M.). — Les médecins au temps de Molière. Thèse lettres, Paris, 1862.

68. Rawson. — *Chemical News*, 1897, p. 221.

69. Richardson. — Antimonial poisoning. An experimental study. *Med. times Gazette*, 12, 473, 1856.

70. Richet. — Auto-observation d'un cas de bilharziose vésicale et de son traitement par différents composés stibiés. *Ann. méd. ph. coloniales*, 1er sem. 1936.

71. Sanger et Riegel. — Détermination quantitative de l'antimoine d'après la méthode de Gutzeit. *Zeitsch. f. angew. chem.*, 1910, p. 48.

72. Sézary et Bolgert. — La posologie de l'anthiomaline. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1934, n° 11, 555, et 22 mars 1935.

73. Sézary, Bolgert et Joseph. — Le traitement de la maladie de Nicolas et Favre par l'anthiomaline. *Bull. Soc. dermat.*, 11 avril 1935, p. 638.

74. Sézary et Facquet. — Traitement de la maladie de Nicolas et Favre par un sel d'antimoine trivalent. *Soc. fr. de dermat. et syphil.*, 17 mai 1934, n° 5; *Presse médicale*, 6 juin 1934, n° 45.

75. Staddon. — Nouvelle méthode pour la recherche de traces d'arsenic et d'antimoine. *Chem. News*, 1912, p. 199.

76. Tardieu et Roussin. — Etude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement. Baillière, édit., Paris, 1867.

77. Taylor. — Die gifte in gerichtlich medizinische Beziehung. Seydelerköln, 1862.

78. Tomlinson-Bancroft. — Nouvelles observations sur l'emploi du tartrate d'antimoine et de potassium. *The journ. of the amer. med. assoc.*, n° 1, janv. 1934, p. 36.

79. Valenza. — Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de la trypanosomiase expérimentale à *Trypanosoma congolense* du cobaye et de la souris. Thèse pharm. Paris, 1934.

80. Vanino. — Application de l'eau oxygénée au dosage de l'arsenic, de l'antimoine et du bismuth. *Deutsch. Gem. Gesell.*, 1897, p. 2001.

81. Vualflart. — L'arsenic dans la bière, le glucose et les sulfites. *Ann. fals., fraudes*, 1916, p. 272, n°s 94-95.

82. Wahravens. — L'émétique par voie buccale dans le traitement des trypanosomiases. *Ann. Soc. belge de méd. trop.*, 10, 85, mars 1930.

83. Zunz. — Eléments de pharmacodynamie spéciale. Masson, édit., Paris, p. 799, 1932.

20 268. — Bordeaux, Imprimerie Centrale Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1937.